

HÉPATITE INFECTIEUSE

Traitement
par un nouvel hépato-protecteur :
l'acide thiazolidine - 4 - carboxylique

Action sur la symptomatologie clinique
et le syndrome biologique
(hypertransaminasémie glutamique pyruvique)

TRAVAIL DU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES
DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DESGENETTES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 Décembre 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Guy FABRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 25 Octobre 1937, à BLAGNAC (Haute-Garonne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1963

HÉPATITE INFECTIEUSE

Traitement

par un nouvel hépato-protecteur :
l'acide thiazolidine - 4 - carboxylique

Action sur la symptomatologie clinique
et le syndrome biologique
(hypertransaminasémie glutamique pyruvique)

TRAVAIL DU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES
DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DESGENETTES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 Décembre 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Guy FABRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

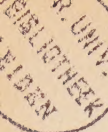
Né le 25 Octobre 1937, à BLAGNAC (Haute-Garonne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1963



FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen M. J.-F. CIER.
Assesseurs MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

Clinique urologiqueMM.	CIBERT.	Clinique traumatologique des membresMM.	CREYSSEL.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyruth).	Clinique carcinologique ..	DARGENT.
		Anatomie pathologique ..	GUICHARD.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Anatomie	LATARJET.
Clinique chirurgicale B ..	WERTHEIMER.	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
			VACHON.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.	Pathologie médicale	
Clinique médicale C	CROIZAT.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Chimie biologique et médicale		Radiologie	PAPILLON.
Clinique chirurgicale A ..	ENSELME.	Clinique des maladies infectieuses	JEUNE.
Pharmacie galénique	MAJLET-GUY.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	
Clinique gynécologique ..	REVOL.	Bactériologie	GONIN.
Clinique obstétricale	POLLOSSON.	Physiologie et pathologie obstétricales	MONNET.
Médecine du travail	PIGEAUD.	Physiologie B	BANSSILLON.
Clinique médicale A	BOURRET.	Clinique endocrinologique.	CHATONNET.
Hygiène et action sanitaire et sociale	LEVRAT.	Clinique de chirurgie orthopédique	GUINET.
Botanique et cryptogamie.	SOHIER.	Clinique stomatologique .	TRILLAT.
Clinique chirurgicale C ..	NETIEN.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles .	FREIDEL.
Chimie analytique pharmaceutique	BERTRAND.		MARION Joseph.
Pharmacie chimique et pharmacologie	BADINAND.		
Médecine légale et déontologie	DREVON.	Matière médicale et législation pharmaceutique .	DORCHE.
Parasitologie et pathologie exotique	ROCHE.	Histologie et embryologie.	DUMONT Louis.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phoniologie	COUDERT.	Chimie	PERROT.
Clinique ophtalmologique ..		Physiologie A	CIER J.-F.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	MOUNIER-KUHN.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	PERRIN J.
Clinique de pneumo-phtisiologie	PAUFIQUE.	Clinique de chirurgie cardiaque	MICHAUD Pierre.
		Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	X...
	THIERS.	Biologie médicale et pharmacodynamie	X...
	BRUN.		

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM.	BERGER.
Bactériologie		BERTOYE.
Neuro-chirurgie		MANSUY.
Chimie pharmaceutique		COLLET.
Clinique de pédiatrie		SARROUY.
Climatologie		LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique		LIARAS.
Neuro-chirurgie		LEQUIRE.
Médecine générale		REVOL.
Thérapeutique chirurgicale		GOINARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger	Pathologie expérimentale	MM. JOUVET.
Hygiène	THIVOLET.	Médecine générale et thé-	
Parasitologie	GARIN.	rapeutique	LEJEUNE.
Electro-radiologie	PINET.	Stomatologie	de MOURGUES
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.		F.
Chimie analytique	de SOLLIERS.	Maladies infectieuses	NAUSSAC.
Médecine du travail	TOLOT.	Chirurgie générale	REBOUILLAT.
Médecine générale	DESPIERRES.	Pédiatrie	ROMAGNY.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Médecine générale	DELAHAYE J.P.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Anesthésiologie	DELEUZE R.
Physique biologique	PEYRIN.	Electroradiologie diagnostic	
Anatomie pathologique	TOMMASI.	et thérapeutique	GIRAUD M.
Electro-radiologie	BUFFARD.	Anesthésiologie	MICHEL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Anatomie	MM. DUROUX.	Chimie analytique	MM. MALLEIN.
Thérapeutique	BRETTE.	Hygiène	RIFFAT.
Anatomie	BOUCHET.	Biologie médicale et phar-	
Hématologie	FAVRE-GILLY.	macodynamie	FAUCON.
Histologie et embryologie	GIROD.	Physiologie	FLANDROIS.
Chimie biologique	GRAS.	Bactériologie	VIALIER-
			RAYNARD.

AGREGES EN EXERCICE

Obstétrique	MM. BURTHIAULT.	Chirurgie générale	MM. SAUBIER.
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.	Neuro-psychiatrie	SCHOTT.
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE.
Chirurgie générale	GUILLEMIN.	Electro-radiologie	CHASSARD.
Chirurgie générale	JAUBERT-	Orthopédie	FAYSSE.
	DE-BEAUJEU.	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	PLAUCHU.	Ophthalmologie	HUGONNIER.
Médecine générale	PONT.	Pneumo-phtisiologie	KALB.
Chirurgie générale	SAUTOT.	Médecine générale	LARBRE.
Médecine générale	TRAEGER.	Chirurgie générale	MARET.
Médecine générale	VIGNON.	Médecine générale	MORNEX.
Ophthalmologie	BONAMOUR.	Médecine générale	NORMAND.
Médecine légale	COLIN.	Médecine générale	PERRIN André.
Dermatologie	COLOMB.	Pédiatrie et puériculture	BETHENOD.
Chirurgie générale	de MOURGUES	Stomatologie	DUMAS.
	Georges.	Médecine générale	FRIES.
Médecine générale	DEVIC.	Obstétrique	GARMIER.
Obstétrique	DUMONT	Médecine générale	LAMBERT.
	Martial.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	NOEL.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Médecine générale	ROBERT.
		Orthopédie	SCHNEPP.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. J.-F. CIER ; Assesseurs : MM. BERTOYE,
A. CIER et LAMBERT.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

en témoignage de ma reconnaissance
et de ma très grande affection

A MA FEMME ET A MON FILS

avec toute ma tendresse

A MON FRERE ET A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-F. CIER

Doyen de la Faculté de Médecine et Pharmacie
Professeur de Physiologie A

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE

Nous savons l'intérêt qu'il porte aux questions exposées et nous le remercions de nous honorer de sa présence dans ce jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CIER

Nous le remercions de sa participation à ce travail et nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de nous juger.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMBERT

Agrégé de Médecine

Il nous a fait l'honneur de nous juger : nous lui adressons nos sincères remerciements.

A MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL MAITRE

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

*Chef du Laboratoire de Bactériologie et du Service des contagieux
de l'Hôpital militaire DESGENETTES*

Il nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail dont nous lui devons la réalisation.

Au cours de notre stage dans son service, nous avons toujours trouvé auprès de lui un accueil bienveillant. Ses conseils et son enseignement resteront pour nous des plus profitables. Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre immense gratitude et notre admiration.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
DES HOPITAUX CIVILS ET DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR BORON

Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé militaire

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL CAMELIN

Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Médecin Chef de l'Hôpital militaire DESGENETES

A MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL CAUSSE

Spécialiste des Hôpitaux militaires

INTRODUCTION

Les connaissances relatives à l'hépatite infectieuse ont notablement progressé depuis le dernier conflit mondial. Pourtant de nombreuses inconnues persistent avec comme conséquence l'existence d'une certaine confusion dans divers domaines et tout particulièrement dans celui de la conduite thérapeutique à adopter : l'évolution des idées au sujet du régime alimentaire est significative ; la durée du repos au lit a donné lieu à de nombreuses discussions ; l'indication des corticoïdes est encore à l'heure actuelle diversement appréciée selon les auteurs.

Une mise au point récente (3) montre que la thérapeutique de l'hépatite infectieuse repose encore à l'heure actuelle, sur des bases fortement entachées d'empirisme.

Il semble que l'on puisse reconnaître à l'origine de cet état de choses deux faits principaux :

1°) Tout d'abord la nature exacte des phénomènes qui se déroulent au cours des différentes phases de la maladie est en général méconnue ; dans cet ordre d'idées, un exemple est fourni par l'emploi proposé par certains de produits antiviraux à la phase aiguë de la maladie (57) ; or l'expérimentation sur l'homme a bien montré que la virémie et l'élimination du virus par les selles disparaissaient spontanément en trois à cinq jours, une fois que l'ictère était apparu (51).

2°) Il faut bien reconnaître en outre, que l'appréciation de l'activité d'une thérapeutique est difficile dans le cas de l'hépatite infectieuse ; la fragilité des critères généralement adoptés dans ce but, a été souligné ailleurs (58). Certains auteurs ont choisi de baser leur opinion sur le dosage des transaminases sériques, estimant que ce test pouvait revêtir une valeur plus grande que celle des épreuves fonctionnelles classiques ; mais la littérature montre que l'adoption de ce critère unique abou-

tit souvent à des conclusions opposées; c'est ainsi par exemple, que l'action des corticoïdes sur la transaminasémie est diversement appréciée; pour les uns (72) le produit administré de façon précoce entraîne une régression rapide du taux des transaminases sériques; pour d'autres (10, 90) les corticoïdes doivent être prescrits en cures prolongées car dans nombre de cas on observerait une reprise des perturbations du taux des enzymes sériques lorsque les doses sont réduites.

Une mise au point paraît donc nécessaire.

La première partie de notre travail tente de la réaliser; elle rappelle à cet effet, les données principales fournies par la littérature sur l'hypertransaminasémie au cours de l'hépatite infectieuse; elle résume en outre, les résultats des études réalisées pendant ces dernières années, dans le Service des Contagieux de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes et qui ont permis :

— de préciser les variations spontanées des transaminasémies au cours de l'hépatite infectieuse;

— de proposer au sujet du déterminisme de leurs différentes modalités évolutives, une hypothèse étayée par des arguments cliniques, histopathologiques et thérapeutiques.

Ces résultats ont entraîné comme conséquence, la définition de nouveaux critères permettant d'apprécier de façon précise, l'action d'une thérapeutique de l'hépatite infectieuse.

L'occasion nous a été offerte de vérifier la valeur de ces derniers. En effet les préparations hépatoprotectrices sont d'actualité dans le traitement des hépatopathies diffuses aiguës ou chroniques, de formes et d'étiologie variées. Deux séries de composés chimiques semblent présenter un intérêt dans ce domaine : certains sulfamides et des dérivés de la thiazolidine. Ces derniers ont été étudiés au Laboratoire de Physiologie de la Faculté des Sciences de Lyon (Professeur Pérès) (91). Ce sont les résultats de l'action sur l'évolution de l'hépatite infectieuse, de l'acide thiazolidine - 4 - carboxylique, qui feront l'objet de la deuxième partie de ce travail. Les quantités de produits nécessaires à cet essai nous ont été fournies gracieusement par les Laboratoires Médial que nous tenons à remercier.

PREMIERE PARTIE

**L'HYPERTRANSAMINASEMIE
AU COURS DE L'HEPATITE INFECTIEUSE**

EVOLUTION — SIGNIFICATION — INTERET

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION DE LA NOTION D'HYPERTRANSAMINASEMIE EN CLINIQUE

Les applications cliniques de l'étude des variations du taux des transaminases sériques ont débuté avec les travaux de La Due, Wroblewski et Karmen qui en 1954, attirent l'attention sur la très forte augmentation du taux des transaminases glutamiques-oxalacétiques dans le sérum des malades présentant un infarctus du myocarde de constitution récente (52).

Dès cette époque, Wroblewski et La Due signalent dans une série de publications, que la transaminasémie glutamique oxalacétique atteint également des taux élevés au cours de certaines maladies lésant électivement la cellule hépatique (83, 84, 88, 89).

Des travaux expérimentaux (30, 34, 62, 64) et des observations effectuées en clinique (9, 12, 29, 31, 37, 46, 56) vont tenter de préciser l'importance de l'hypertransaminasémie glutamique oxalacétique en pathologie hépatique. Or il apparaît rapidement que cet intérêt se trouve notablement réduit en raison de l'existence de taux élevés des T.G.O. non seulement au cours de l'infarctus du myocarde et des maladies altérant le parenchyme hépatique, mais encore au cours d'affections très diverses intéressant différents organes de l'économie (65).

L'élévation de la transaminasémie glutamique oxalacétique n'est donc pas spécifique de certains états pathologiques et sa constatation doit par conséquent être interprétée en tenant compte des données cliniques et paracliniques (61).

C'est à De Ritis, Coltorti et Giusti (20, 21, 22) que revient le mérite d'avoir dégagé la valeur du dosage de la transami-

nasémie glutamique pyruvique (T.G.P.) utilisé comme élément de diagnostic des maladies du foie. En s'appuyant sur des arguments cliniques, ces auteurs arrivent à la conclusion qu'une élévation du taux de la transaminasémie G.P. serait presque synonyme d'une atteinte du parenchyme hépatique.

Wroblewski et La Due (86) confirment bientôt ces premières constatations et précisent en outre, que les perturbations des T.G.P., très importantes lorsqu'il existe une altération du parenchyme hépatique, sont au contraire minimales en cas d'infarctus du myocarde.

Dès lors la littérature va s'enrichir d'un nombre important de travaux effectués soit par ces mêmes auteurs (23, 24, 25, 26), soit par d'autres (7, 13, 15, 37, 46, 74). Tous ont pour but de déterminer le comportement comparé des deux transaminasémies : G.O. et G.P. au cours de diverses maladies lésant le foie ou atteignant d'autres organes.

Ainsi se précise la notion que, contrairement au T.G.O. qui peuvent être retrouvées à des taux anormaux au cours de nombreuses affections, les T.G.P. ne sont perturbées de façon sensible, qu'au cours des maladies génératrices de lésions nécrosantes de la cellule hépatique. Pour certains auteurs, le dosage des transaminasémies glutamiques pyruviques devient ainsi le test le plus sensible permettant de déceler une altération même minime de l'hépatocyte (1,18).

Malgré cette accumulation de faits, certains auteurs (13) persistent à estimer qu'en matière de maladies hépatiques, les T.G.P. ne représentent pas un test plus sensible que les T.G.O. ; sans doute les perturbations des T.G.P. reflètent-elles plus volontiers que celles des T.G.O. une altération du parenchyme de cet organe, mais pas plus que celles-ci elles ne peuvent orienter vers le diagnostic de l'affection en cause. Pour ces auteurs, la constatation d'une perturbation des taux des T.G.P. ne représente qu'une donnée supplémentaire qui doit, comme celle fournie par le dosage des T.G.O., être replacée dans le cadre clinique.

Deux notions nouvelles allaient cependant clarifier et ordonner tous ces faits :

— l'importance de l'évaluation des taux atteints par les T.G.P. au cours des différentes affections hépatiques ;

— l'établissement du rapport T.G.O./T.G.P.

Wroblewski et La Due (87) montrent en effet que le niveau des transaminasémies G.O. et G.P. varient d'une manière notable suivant la nature de l'affection hépatique en cause. Ils établissent (88) que les valeurs des T.G.P. et T.P.O. sont augmentées au cours des hépatites infectieuses et des ictères par obstruction, mais ils précisent que si les taux sont toujours très importants chez les malades atteints d'hépatite infectieuse, dépassant le plus souvent dix fois la valeur normale, ceux-ci demeurent constamment à des niveaux nettement plus bas lorsqu'il s'agit d'un ictère par obstruction ; de même les transaminasémies sont le plus souvent assez peu perturbées au cours des cirrhoses, sauf à la phase terminale.

Quant à De Ritis (26) il met l'accent sur l'importance des modifications du rapport T.G.O./T.G.P. dans le diagnostic des maladies du foie ; il montre en effet que chez le sujet normal, ce rapport est toujours égal ou supérieur à l'unité ; il établit en outre, que si ce rapport, n'est jamais altéré dans nombre d'affections hépatiques, il est en revanche constamment retrouvé inférieur à l'unité dans les cas d'hépatite virale, que ceux-ci soient examinés à la phase aiguë ou encore à la phase de régression. Ainsi donc pour cet auteur, la notion d'inversion du rapport T.G.O./T.G.P. traduit essentiellement l'existence d'une lésion aiguë de la cellule hépatique telle qu'elle se trouve réalisée par exemple au cours des hépatites infectieuses ou toxiques.

Ces faits devaient être vérifiés expérimentalement sur différentes espèces animales soumises à des intoxications par le tétrachlorure de carbone (30, 32) et chez la souris infectée par le virus M H V₂ de Craig (23). Des travaux effectués en clinique humaine ont confirmé en outre que l'absence d'inversion du rapport T.G.O./T.G.P. était chose exceptionnelle chez les malades atteints d'hépatite infectieuse (6).

CHAPITRE II

L'HYPERTRANSAMINASEMIE AU COURS DE L'HEPATITE INFECTIEUSE : DONNEES FOURNIES PAR LA LITTERATURE

I - Evolution spontanée de l'Hypertransaminasémie

A - Phase d'incubation.

Tous les auteurs sont unanimes pour reconnaître que l'augmentation des taux des transaminases sériques est perceptible bien avant l'apparition des signes d'atteinte hépatique, tant subjectifs que cliniques (19, 74, 84, 85, 88).

Des précisions ont été apportées sur ce point grâce d'une part à l'observation de sujets vivants en milieu épidémique (25, 56, 80, 85) et d'autre part à l'expérimentation sur l'homme (5).

De tous ces travaux il résulte que les transaminasémies commencent à être perturbées deux à trois semaines en moyenne avant l'apparition des signes cliniques ; des taux anormaux existent parfois de façon plus précoce : 36 jours (79) ou même 65 jours (85) avant le début de l'ictère.

En général ce sont les transaminases glutamiques pyruviques qui sont les premières intéressées ; mais les modifications de leur taux ne précèdent que de 2 ou 3 jours seulement celles des transaminases glutamiques oxalacétiques (5).

Dès ce moment les taux de la transaminasémie glutamique pyruvique sont supérieurs à ceux de la transaminasémie glutamique oxalacétique si bien que le rapport T.G.O./T.G.P. est déjà inférieur à l'unité.

B - Phase clinique.

Les transaminases atteignent habituellement leurs taux maximums au moment où les malades présentent le tableau clinique le plus riche : fièvre, malaise général, anorexie, nausées, vomissements, sensibilité de la région hépatique (12, 83). Parfois les taux maximums se situent plus tardivement soit dans le courant de la 1^{re} semaine qui suit l'apparition de l'ictère (6, 12, 14, 69) soit encore au cours du 2^e septennaire (24,47). Ultérieurement et si aucune complication ne survient, une régression s'opère rapidement en 7 à 10 jours, puis les transaminases sériques demeurent à des taux anormaux pendant un délai variant de 1 à 5 semaines avant de revenir définitivement dans les limites physiologiques (14). Cette chute transaminasique concorde avec la phase d'amélioration subjective et clinique de la maladie (14, 50, 83, 85).

Si d'une façon générale, la normalisation des transaminases sériques est acquise 4 semaines après l'apparition de l'ictère, dans certains cas cependant elle peut être plus précoce intervenant alors dans le courant de la 3^e semaine ou même 12 jours seulement après le début de l'ictère ; mais elle peut également se réaliser parfois plus tardivement en 5 à 8 semaines (14, 69, 70).

Habituellement le retour à la normale des T.G.O. s'observe plus précocement que celui des T.G.P.

Contrairement aux données qui avaient été fournies par l'expérimentation sur l'animal (23, 34, 63) il ne semble plus exister de relation entre l'importance du pic transaminasémique observé au cours de la maladie et la durée de l'hypertransaminasémie (6). La persistance d'un taux anormal ou la constatation de taux régulièrement croissants doivent faire craindre l'évolution vers l'hépatite chronique (55, 75) ou la rechute accompagnée ou non d'ictère (55).

II - Rapports entre hypertransaminasémie et tests hépatiques usuels

Il a été signalé depuis longtemps qu'il n'existait aucun parallélisme entre l'évolution des transaminasémies d'une part et celle des tests hépatiques d'autre part, que ceux-ci explorent le parenchyme (64) ou encore le mésenchyme (45).

De fait cette dissociation entre le comportement des taux enzymatiques et celui des tests hépatiques d'usage courant, se manifeste avant même l'apparition de l'ictère: alors que les enzymes sériques sont perturbées depuis déjà longtemps, les épreuves parenchymateuses et mésenchymateuses ne deviennent anormales que pendant la période prodromique marquant le début de la phase clinique de la maladie. L'expérimentation sur l'homme (28, 68) a montré en effet qu'en prenant comme point de départ l'apparition des premiers signes subjectifs, il s'écoulait 3 jours avant que l'épreuve à la brome-sulfone-phthaléine (B.S.P)) soit perturbée ; il faut attendre 6 jours pour obtenir une augmentation de la bilirubinémie totale et 8 jours pour obtenir une réaction de Mac Lagan positive. Certains auteurs avaient remarqué que le test de Hanger, plus sensible, se trouvait perturbé très tôt dans la phase prodromique (28, 44, 53).

Toutes ces observations se sont trouvées confirmées récemment à l'occasion d'une nouvelle expérimentation sur l'homme (5).

Durant la phase ictérique de la maladie, la dissociation la plus complète a été reconnue par la plupart des auteurs, entre les épreuves dites « classiques » et l'évolution des transaminasémies. Certains, toutefois, estiment qu'il pourrait exister un parallélisme entre bilirubinémie et transaminasémie ; cette corrélation serait surtout manifeste à condition d'envisager non pas la bilirubinémie totale mais la bilirubinémie conjuguée (35) ; mais d'autres auteurs affirment qu'il n'existe aucun rapport entre l'évolution des transaminasémies et celle de la bilirubinémie, cette dernière se normalisant habituellement bien plus précocement que les premières (6, 31).

On a parlé également de relations entre transaminasémie et rapport cholestérol estérifié/cholestérol total (35) ; mais

cette opinion n'a pas été partagée par d'autres auteurs (31) non plus d'ailleurs, que celle qui envisageait des correspondances entre transaminasémie et données du protéinogramme.

Si les avis sont parfois discordants au sujet des rapports possibles entre évolution des T.G.O. et T.G.P. d'une part et épreuves parenchymateuses d'autre part, ils sont au contraire concordants lorsqu'il s'agit de comparer les tests de sérolabilité et les transaminasémies. On a pu observer quelques cas dans lesquels la réaction de Mac Lagan a présenté une évolution parallèle à celle des transaminases sériques, mais ces mêmes auteurs reconnaissent que ces faits sont exceptionnels (45) ; l'entière dissociation entre ces deux variétés d'épreuves est admise par tous.

D'une manière générale la normalisation des épreuves usuelles intervient bien après celle des transaminases sériques ; la réaction de Mac Lagan en particulier peut rester anormale pendant plusieurs semaines au moins après le retour à la normale des transaminasémies.

Telles sont, d'après la littérature, les caractères évolutifs des transaminasémies G.O. et G.P. au cours des phases préictérique et ictérique de l'hépatite infectieuse. Des faits strictement semblables sont observés lors des formes anictériques de la maladie ; l'étude de l'hypertransaminasémie constitue un élément de valeur dans cette éventualité clinique où les difficultés diagnostiques sont nombreuses (19, 38) et le pronostic parfois réservé (49). Des études systématiques effectuées en milieu épidémique ont en outre prouvé que la maladie pouvait avoir pour toute traduction, une élévation passagère de la transaminasémie (5, 27, 85).

III - Rapports entre hypertransaminasémie et données fournies par les investigations virologiques

Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve permettant d'affirmer que le virus de l'hépatite infectieuse a été isolé et cultivé (36). Des espoirs sont néanmoins permis dans ce domaine, à la suite des travaux de Rightsel et coll. (78) ; les résultats obtenus par ces auteurs sont actuellement à l'étude

dans différents laboratoires des U.S.A. ; leur confirmation pourrait intervenir dans un délai de quelques mois (71).

Toutes les connaissances actuelles relatives au virus de l'hépatite ont été acquises grâce à l'expérimentation sur l'homme. Celle-ci a été surtout réalisée en Allemagne et dans les pays anglo-saxons. Elle a permis de préciser d'une part la durée de la période d'incubation de la maladie, d'autre part la durée de la virémie et de l'élimination du virus par les selles.

1 - Durée de la période d'incubation.

Rappelons que cette période est totalement muette sur le plan clinique. Les faits ont montré que le temps qui s'écoule entre le moment de la contamination et le moment de l'apparition des premiers signes cliniques est variable suivant la souche de virus utilisée.

Plusieurs auteurs (40, 41, 42, 43) ont conduit leur expérimentation avec une souche dénommée Akiba : les périodes d'incubation ont été 22 à 37 jours (67), 35 à 40 jours (54), 33 à 37 jours (39). Avec une autre souche de virus, 42 à 47 jours se sont écoulés entre le moment de la contamination et celui de l'apparition de l'ictère (33). Pour une même souche, la durée de la période d'incubation se montre sensiblement identique, que le virus ait été administré par os ou inoculé par voie parentérale.

2 - Durée d'élimination du virus par les selles.

Les expériences les plus récentes conduites avec la souche W.B.R.K. (51, 81) ont montré que les selles prélevées 11 jours après l'inoculation ne sont pas infectieuses. En revanche les selles recueillies 25 jours après l'infection, soit 2 à 3 semaines avant l'apparition de l'ictère, contiennent du virus : un filtrat administré à 14 sujets a entraîné l'apparition d'une hépatite infectieuse chez quatre d'entre eux : un a présenté un ictère ; pour les trois autres l'affection a évolué sur le mode anictérique.

Il a été possible de déterminer la durée de l'élimination du virus par les selles ; les essais réalisés avec des filtrats de

selles prélevées 45 jours après l'apparition de l'ictère ont été négatifs ; il en a été de même avec les échantillons recueillis aux 30^e et 20^e jours après le début clinique de la maladie. On a montré tout récemment que le virus disparaissait des selles dans les 3 ou 4 jours qui suivent l'apparition de l'ictère. Pourtant certains affirment avoir pu transmettre expérimentalement la maladie avec des filtrats de selles prélevées chez 2 enfants 5 et 15 mois après le début de l'affection (11, 77) ; il convient de souligner toutefois qu'il s'agissait de sujets atteints d'hépatite chronique.

3 - Durée de la Virémie.

Une étude ancienne avait montré que le sang des sujets contaminés expérimentalement était infectieux 13 jours avant le début de la maladie clinique (33). Plus récemment, on a prouvé en utilisant la souche W.B.R.K. que la virémie était manifeste 25 jours après l'inoculation, soit 2 à 3 semaines avant l'apparition de l'ictère. Mais la virémie ne semble pas persister plus de 4 à 5. jours une fois que les signes cliniques sont apparus.

La confrontation des données fournies par l'expérimentation humaine au sujet de la virémie, de l'élimination du virus par les selles et de l'hypertransaminasémie aboutit aux conclusions suivantes :

1. - LA PÉRIODE D'INCUBATION peut être décomposée en deux phases :

a) La 1^{re} phase est muette dans tous les domaines : clinique, biologique et virologique.

b) La 2^e phase également sans traduction clinique est caractérisée par l'apparition simultanée .

— du virus dans le sang et les selles ;

— de l'hypertransaminasémie.

2. - LA PÉRIODE CLINIQUE comprend elle aussi deux phases :

a) La *phase préictérique* présente les caractères suivants :

— caractères cliniques : réunion de tous les éléments de la symptomatologie à l'exception de l'ictère ;

— caractères virologiques : existence du virus dans le sang et les selles des malades ;

— caractères biologiques : taux maxima de l'hypertransaminasémie, début des perturbations des tests hépatiques usuels ;

— caractères histologiques : lésions d'hépatite séreuse.

b) *La phase ictérique* possède les particularités suivantes :

— caractères cliniques : apparition de l'ictère avec réduction de la symptomatologie observé lors de la phase préictérique ; le syndrome infectieux en particulier disparaît ;

— caractères virologiques : disparition de la virémie et de l'élimination du virus par les selles ;

— caractères biologiques : amorce de la régression des taux d'hypertransaminasémie avec perturbation maxima des tests hépatiques usuels ;

— caractères histologiques : apparition des lésions de nécrose parenchymateuse.

CHAPITRE III

I - L'HYPERTRANSAMINASEMIE AU COURS DE L'HEPATITE INFECTIEUSE : DONNEES RECENTES

Au cours de ces dernières années, l'hépatite infectieuse a très largement dominé la pathologie observée en milieu militaire français. Dès 1959, une étude était entreprise dans le Service des Contagieux de l'Hôpital militaire Desgenettes afin d'essayer de préciser l'intérêt de l'hypertransaminasémie au cours de l'hépatite infectieuse. Il est regrettable que les observations n'aient concerné qu'un seul groupe d'âge (21 ans) ; mais on doit souligner que les événements ont opportunément rendu la collectivité militaire très hétérogène. En effet, la majorité des malades (92 % en moyenne) comprenait des sujets d'origine métropolitaine envoyés en A.F.N. où les modes de vie étaient très différents selon les affectations : pour les uns la vie de garnison se poursuivait sur un rythme sensiblement identique à celui de la métropole, alors que pour d'autres les conditions d'existence étaient toutes différentes ; les unités « spéciales » en particulier avaient une activité notablement plus importante ; elles ne disposaient en période opérationnelle que d'un confort réduit et d'une alimentation peu rationnelle.

L'observation des malades hospitalisés a été conduite de façon satisfaisante dans nombre de cas ; c'est ainsi par exemple que le séjour à l'hôpital a pu être prolongé jusqu'à la normalisation des épreuves biologiques (3 à 6 mois), par ailleurs certains dosages ont été répétés à intervalles courts : les transaminasémies en particulier ont été dosées tous les 4 jours.

1 - Evolution spontanée de l'hypertransaminasémie

Cette étude a permis de confirmer 3 faits :

1) *Les taux des T.G.P. et des T.G.O.* sont toujours retrouvés à des niveaux élevés, atteignant ou même dépassant 300 unités de Karmen, c'est-à-dire 10 fois ou plus les valeurs normales.

2) *Les T.G.P.* sont toujours plus élevées que les T.G.O. si bien que le rapport T.G.O./T.G.P. est inversé.

3) *L'apparition de l'ictère* coïncide très généralement avec le début de la régression des taux transaminasémiques.

Cette étude (58) apporte en outre une donnée nouvelle : la régression de l'hypertransaminasémie s'opère selon les modalités diverses et il est possible, sous ce rapport, de distinguer 2 grands types évolutifs :

— a) Dans certains cas les taux des T.G.O. et des T.G.P. chutent de façon régulière pour atteindre finalement des valeurs physiologiques : l'évolution de l'hypertransaminasémie est monophasique.

— b) Dans d'autres cas, les courbes retraçant les variations des T.G.O. et des T.G.P. affectent une allure diphasique.

A - Evolution monophasique des TGO et des TGP.

Ce type évolutif a été observé dans 46 % des cas ; les taux des transaminases sériques régressent de façon à la fois rapide et précoce : les taux des enzymes sériques, élevés au moment de la phase aiguë de la maladie, commencent à décliner dès que l'ictère apparaît (fig. 1, 2).

La plupart des évolutions monophasiques des transaminasémies s'est déroulée en 1 mois (73 %) ; parfois cependant la durée de la perturbation s'est poursuivie plus longtemps : 2 mois dans 24 % des cas et 3 mois dans 3 % des cas.

Les évolutions monophasiques ne se sont jamais prolongées au delà de 3 mois.

1. EVOLUTION DES T.G.P.

L'importance des écarts entre les taux des dosages successifs, va déterminer le profil de la courbe traduisant la réduction de l'hypertransaminasémie ; il est possible de distinguer plusieurs types :

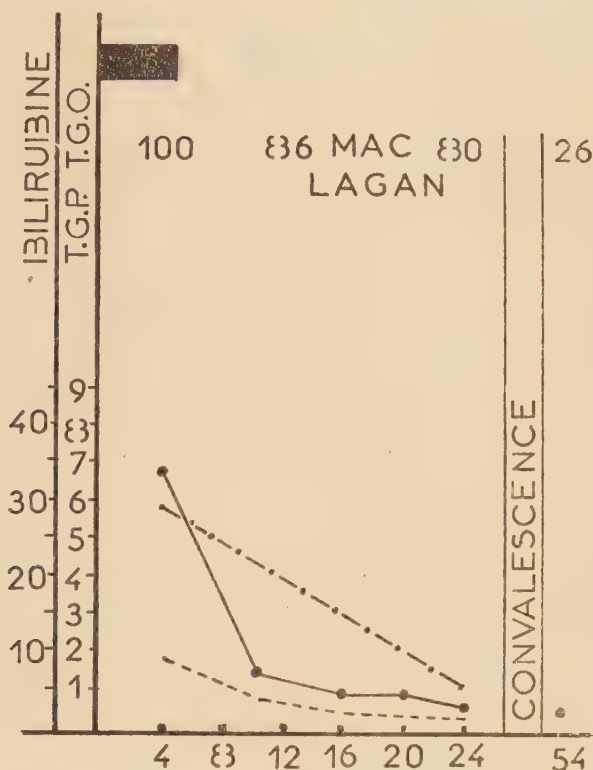


FIGURE 1

Hépatite infectieuse à évolution monophasique.

Légende :

- : Taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T. G. P.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 30$ unités Karmen)
- - - : Taux de la transaminasémie glutamique oxalacétique (T. G. O.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 40$ unités Karmen)
- · — : Bilirubinémie totale (en $\text{mg} \%$)

a) le premier type est caractérisé par une régression des transaminasémies qui est à la fois précoce et rapide : celle-ci débute en effet au moment même de l'installation de l'ictère, les taux rapidement régressifs peuvent pratiquement s'inscrire sur une droite (fig. 1).

b) *le deuxième type* est légèrement différent : la courbe comprend 2 segments : le premier traduit une chute précoce et rapide des transaminasémies ; le second qui lui fait immédiatement suite, marque un léger ralentissement dans le retour des transaminases sériques vers les valeurs physiologiques.

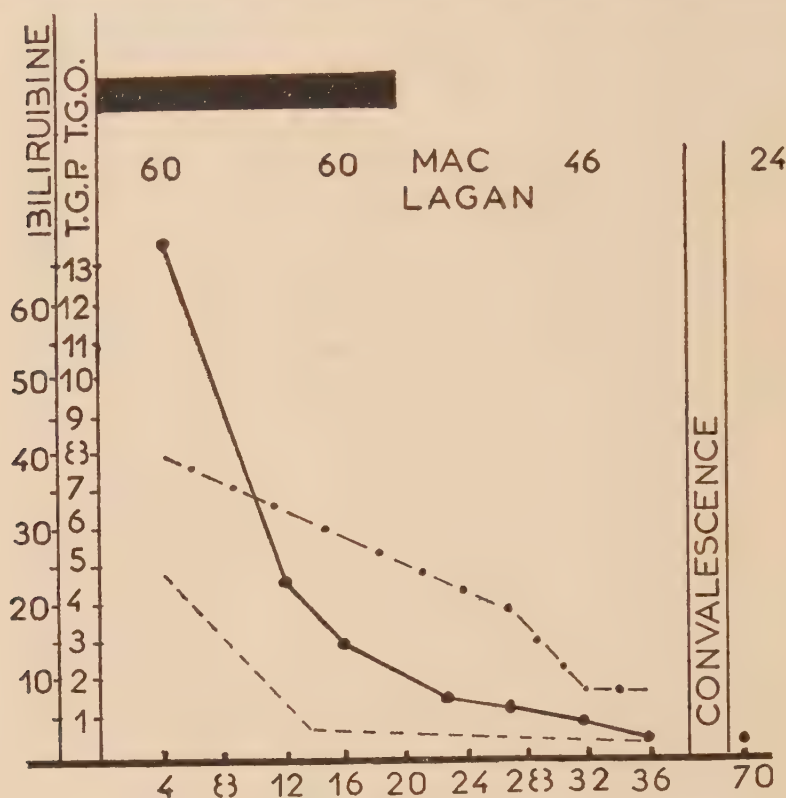


FIGURE 2

Hépatite infectieuse à évolution monophasique.

Légende :

- : Taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T.G.P.) exprimés en n fois la valeur normale ($N=30$ unités Karmen)
- - - : Taux de la transaminasémie glutamique oxalacétique (T.G.O.) exprimés en n fois la valeur normale ($N=40$ unités Karmen)
- . — . — : Bilirubinémie totale (en mg $\%$)

c) *le troisième type* est figuré par une courbe constituée par 3 parties ; la première affecte la même allure que précédemment ; elle marque une chute brutale des transaminasémies au moment de l'apparition de l'ictère, *mais cette chute plus ou moins importante, demeure toujours limitée* ; la deuxième partie de la courbe reflète soit un ralentissement, soit même un arrêt dans la réduction des taux des enzymes sériques ; ce palier est suivi d'un troisième segment qui conduit les transaminasémies dans leurs limites physiologiques dans des délais plus ou moins rapides (fig. 2).

d) dans un quatrième type enfin plus rarement observé, tous les profils qui viennent d'être décrits sont retrouvés, *mais décalés par rapport à l'apparition de l'ictère*, il existe dans ces cas une phase biologique contemporaine de l'ictère et au cours de laquelle les transaminasémies demeurent stables à des taux élevés pendant quelques jours avant d'amorcer leur régression.

2. EVOLUTION DES T.G.O.

L'évolution des T.G.O. est un peu différente. On remarque tout d'abord que les taux, bien que très élevés dans les jours qui suivent l'apparition de l'ictère, sont toujours notablement inférieurs à ceux qu'atteignent le même jour les T.G.P. : ils ne dépassent jamais en effet 8 fois la valeur normale. Dans certains cas même, les T.G.O. sont à peine perturbées contrastant ainsi avec les taux élevés des T.G.P. dosées le même jour.

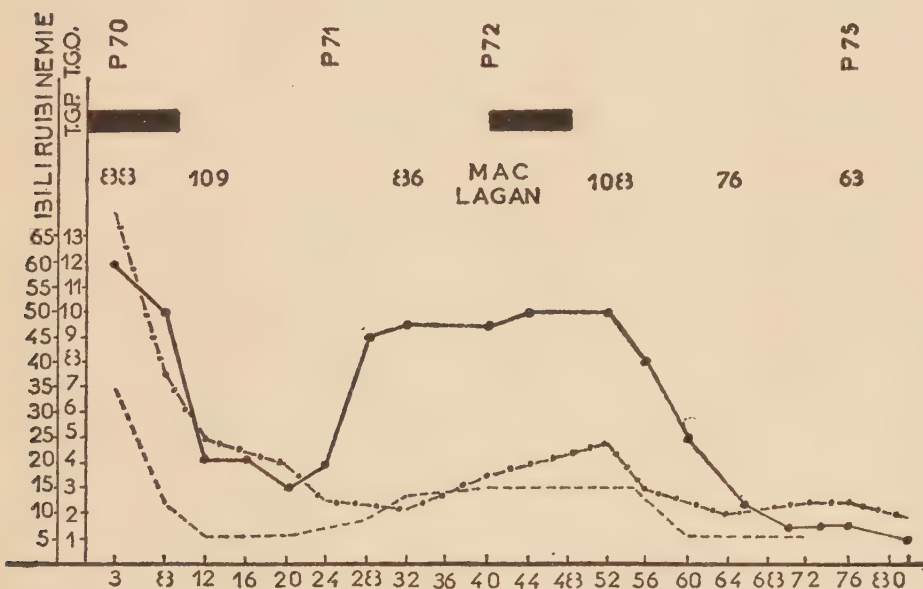


FIGURE 3

Hépatite infectieuse à évolution biologique diphasique. Reprise de l'ictère observée dans 8 % des cas.

Légende :

- : Taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T. G. P.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 30$ unités Karmen)
- - - : Taux de la transaminasémie glutamique oxalacétique (T. G. O.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 40$ unités Karmen)
- . — : Bilirubinémie totale (en mg^{100})

La normalisation des T.G.O. est acquise dans presque tous les cas à la fin de la deuxième semaine. Mais au 21^e jour les T.G.O. sont rigoureusement normales dans tous les cas.

B - Evolution diphasique des TGO et des TGP.

La régression régulière et rapide des transaminasémies donnant lieu à l'établissement d'une courbe à pente très abrupte, ne constitue pas la seule modalité du retour des transaminasémies dans leurs limites physiologiques. Dans 54 % des cas la courbe retraçant l'évolution des T.G.O. et des T.G.P. présente deux ondes d'amplitude variable et séparées de façon plus ou moins nette.

1. MODALITÉS DU DIPHASISME.

Dans certains cas le diphasisme dans l'évolution des T.G.O. et des T.G.P. est marqué (fig. 3, 4).

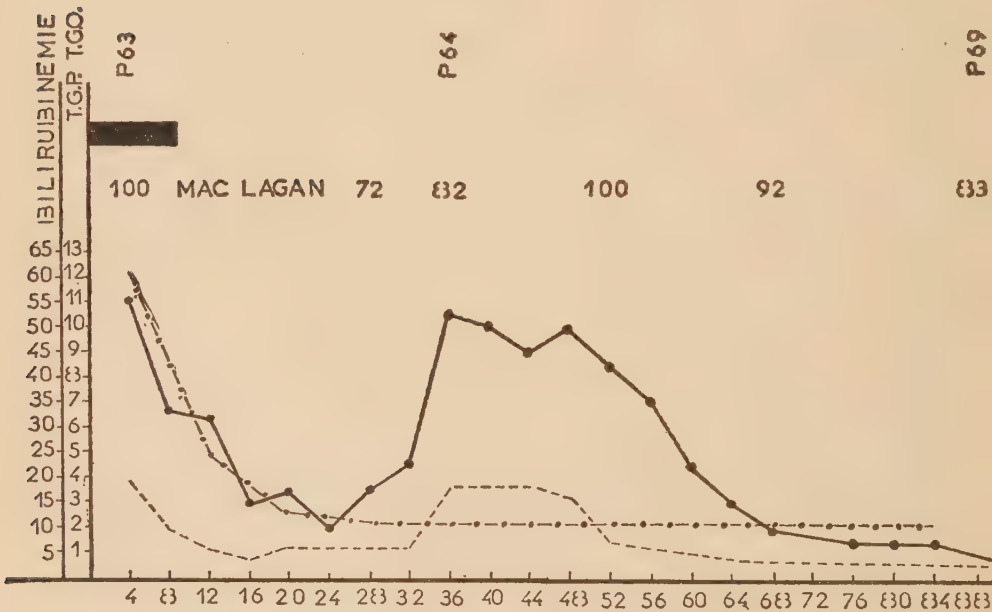


FIGURE 4

Hépatite infectieuse à évolution biologique diphasique anictérique.

Légende :

- : Taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T. G. P.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 30$ unités Karmen)
- - - : Taux de la transaminasémie glutamique oxalacétique (T. G. O.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 40$ unités Karmen)

— a) Tout d'abord existe une phase succédant à l'ictère qui a motivé l'hospitalisation. Cette phase pendant laquelle les taux transaminasémiques régressent de façon plus ou moins rapide, aboutit à la normalisation de ceux-ci.

— b) Mais le retour des T.G.P. dans les limites physiologiques n'est que transitoire : très vite en effet, en 7 à 10 jours, s'amorce une deuxième onde évolutive avec une phase d'ascension progressive des taux d'hypertransaminasémie pendant une durée variable et à laquelle fait suite la chute plus ou moins lente du taux des enzymes.

— c) La normalisation une fois obtenue se montre alors définitive.

Dans d'autres cas le diphasisme est en partie masqué ; les deux ondes évolutives apparaissent alors plus ou moins intriquées : la deuxième onde semble se greffer de façon précoce sur la première, si bien que celle-ci est surprise alors que les taux des transaminases en pleine phase de régression, n'ont pas encore atteint leurs limites physiologiques (fig. 5, 6).

Cette greffe plus ou moins précoce donne lieu à toute une série de courbes intermédiaires entre l'évolution diphasique nette et certaines évolutions d'aspect monophasique : celles-ci sont caractérisées par une phase initiale suivant immédiatement l'ictère et au cours de laquelle les taux des enzymes sériques demeurent élevés pendant 2 à 3 semaines avant d'amorcer leur retour à la normale.

2. CARACTÈRES PRINCIPAUX DES DEUX ONDES D'HYPERTRANSAMINASÉMIE.

— a) *Caractéristiques de la première onde.*

La première onde a une durée qui oscille entre 20 et 60 jours ; elle apparaît donc strictement identique à celle que l'on observe dans les cas où l'évolution est monophasique.

— b) *Caractéristiques de la deuxième onde.*

La deuxième onde est, elle aussi, de durée variable, mais les variations dans la persistance de la perturbation comportent une gamme très étendue ; cette durée est en moyenne de

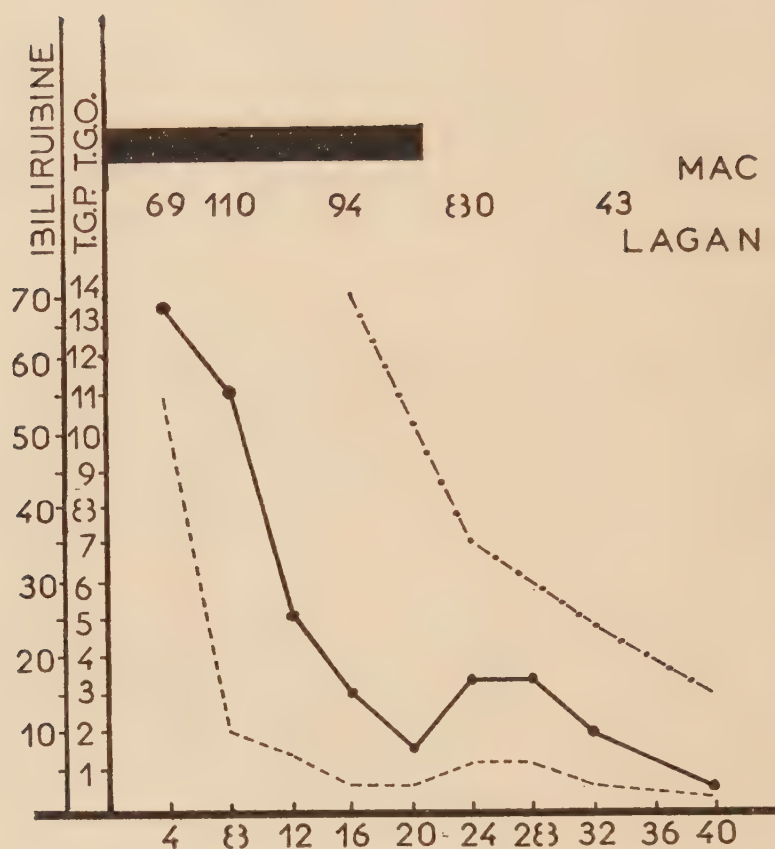


FIGURE 5

Hépatite infectieuse à évolution biologique diphasique : la deuxième onde d'hypertransaminasémie se greffe sur la première de façon précoce.

Légende :

- : Taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T. G. P.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 30$ unités Karmen)
- - - : Taux de la transaminasémie glutamique oxalacétique (T. G. O.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 40$ unités Karmen)
- ... : Bilirubinémie totale (en $mg^0/_{100}$)

3 mois ; son étalement au delà de 5 mois s'observe rarement ; elle n'a jamais dépassé 6 mois.

Le taux maximum des T.G.P. est observé de 20 à 70 jours après le début de la phase aiguë de la maladie.

L'importance des taux maximums atteints varie selon les cas : des niveaux supérieurs à 300 unités Karmen ne sont pas exceptionnels ; très souvent ils se situent entre 200 et 300 unités Karmen ; fréquemment ils n'excèdent pas 100 unités Karmen.

La reprise de l'ictère a été observée dans 8 % des cas, les taux d'hypertransaminasémie variant alors de 200 à 300 unités Karmen ou plus.

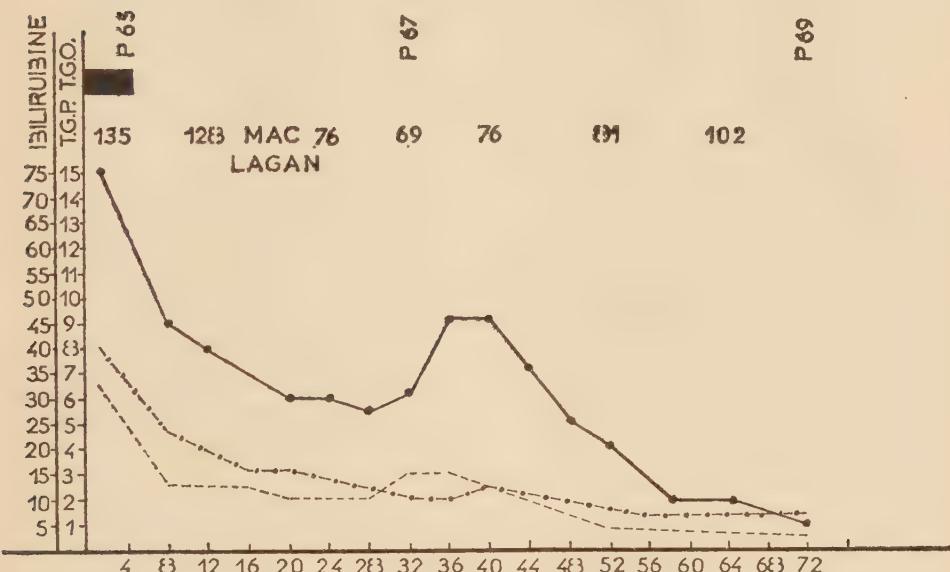


FIGURE 6

Hépatite infectieuse à évolution biologique diphasique : la deuxième onde d'hypertransaminasémie se greffe sur la première de façon précoce.

Légende :

- : Taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T.G.P.) exprimés en n fois la valeur normale ($N=30$ unités Karmen)
- - - : Taux de la transaminasémie glutamique oxalacétique (T.G.O.) exprimés en n fois la valeur normale ($N=40$ unités Karmen)
- . — . — : Bilirubinémie totale (en $\text{mg} \text{ } ^0/_{100}$)

2 - Rapports entre hypertransaminasémie et tests hépatiques usuels

A - Evolution monophasique de l'hypertransaminasémie.

Au cours des évolutions monophasiques de l'hypertransaminasémie, la situation est extrêmement simple (58).

La bilirubinémie totale est toujours retrouvée dans les limites physiologiques sensiblement dans le même temps que la T.G.P.

La perturbation de la rétention de la B.S.P. à la 45^e minute a tendance à se montrer parallèle à celle des T.G.P.; sa normalisation intervient parfois après celles des T.G.P.; l'écart dans cette dernière éventualité est en moyenne de 15 jours.

Le thymol test se normalise dans la plupart des cas soit en même temps, soit postérieurement aux transaminases G.P.; dans cette dernière éventualité, le retour à la normale s'opère de façon beaucoup plus tardive que dans le cas de la B.S.P. de 20 à 30 jours ou plus après la normalisation des T.G.P.

Dans les hépatites infectieuses où l'évolution des transaminases évoluent sur le mode monophasique, transaminasémies et tests usuels d'exploration hépatique peuvent donc soit évoluer de façon parallèle mais avec un décalage des courbes dans le temps suivant la séquence : transaminasémie, B.S.P., thymol test.

B - Evolution diphasique de l'hypertransaminasémie.

Au cours des évolutions diphasiques, on retrouve la même concordance entre les différents tests, mais on retrouve également le fait que les deux ondes évoluent de façon indépendante.

Lorsque le diphasisme est à son maximum, B.S.P. et thymol test dépendant du premier épisode, tendent tout naturellement à se normaliser dans les délais habituels, c'est-à-dire soit en même temps soit après les T.G.P.; dans cette dernière éventualité, la reprise des T.G.P. annonçant la deuxième onde

évolutive peut déjà être franchement amorcée. La reperturbation des tests classiques n'intervient que quand les T.G.P. sont sur le point de culminer à nouveau. A partir de ce moment, leur évolution va s'opérer comme dans le cas des évolutions monophasiques avec cependant une légère différence : plus la deuxième onde d'hypertransaminasémie est longue, plus s'accuse la tendance de la B.S.P. et du thymol test à se normaliser en même temps ou avant la T.G.P. Ce phénomène est d'ailleurs plus net avec la B.S.P. qu'avec le thymol test.

L'intrication plus ou moins étroite des deux ondes transaminasémiques va tout naturellement avoir comme conséquence l'absence de normalisation de la B.S.P. et du thymol test entre les deux épisodes ; dans certains cas, il est possible de prévoir qu'un ictère va réapparaître lorsque les transaminases auront atteint leur taux maximum : la bilirubinémie va avoir tendance, elle aussi, à augmenter progressivement (fig. 3).

Certaines hépatites infectieuses à évolution monophasique peuvent se dérouler sans perturbation soit de la B.S.P., soit du thymol test, soit des deux tests à la fois. De tels faits sont occasionnellement retrouvés au cours du déroulement de la deuxième onde d'hypertransaminasémie. Dans ces conditions, les tests qui étaient perturbés au moment du premier épisode se normalisent définitivement ; le diphasisme ne se traduit alors que par la seule augmentation de la transaminasémie G.P.

De ce qui précède il ressort que l'opinion qui a généralement cours et qui tend à admettre qu'il n'existe aucune relation entre les transaminasémies et les différentes variétés de tests hépatiques, doit être entièrement révisée.

II - SIGNIFICATIONS DE L'HYPERTRANSAMINASEMIE AU COURS DE L'HEPATITE INFECTIEUSE

L'étude de l'hypertransaminasémie au cours de l'hépatite infectieuse permet donc de dégager deux faits principaux :

1. L'HYPERTRANSAMINASÉMIE T.G.P. peut présenter une évolution monophasique ; la perturbation des taux enzymatiques

- débute pendant la phase d'incubation, 1
- présente son maximum pendant le début de la phase clinique,
- disparaît plus ou moins rapidement dans un délai variant de 15 jours à 3 mois.

2. L'HYPERTRANSAMINASÉMIE T.G.P. peut évoluer sur le mode diphasique :

— *la première phase* présente les mêmes caractères que ceux que l'on observe lors des évolutions monophasiques des T.G.P.

— *la deuxième phase* comparée à la première fait preuve d'une grande variabilité aussi bien dans son intensité que dans sa durée ; par ailleurs l'interférence des deux courbes est observée dans de nombreux cas. Tout laisse donc prévoir que ces deux ondes d'hypertransaminasémie qui habituellement se suivent mais empiètent parfois l'une sur l'autre pourraient avoir des évolutions indépendantes et par conséquent des significations différentes.

Cette impression se trouve renforcée par la confrontation des courbes de transaminasémies avec certaines données cliniques, histopathologiques et thérapeutiques.

1 - Rapports entre hypertransaminasémie et syndrome clinique.

A. EVOLUTION MONOPHASIQUE DES T.G.P.

Dans le cas des évolutions monophasiques des transaminasémies, le tableau clinique est celui de l'ictère infectieux bénin. L'amaigrissement est nul ou peu important. La convalescence est courte.

B. EVOLUTION DIPHASIQUE DES T.G.P.

L'interrogatoire des malades montre que dans ces cas il s'agit le plus souvent de militaires appartenant aux unités dites « spéciales » dont le mode de vie est bien particulier : la fatigue résultant des déplacements nombreux auxquels ils

sont soumis, l'alimentation à base de conserves, créent chez ces sujets dont la croissance n'est par ailleurs pas terminée, un terrain spécial où le déficit protéique doit jouer un rôle primordial.

Il convient à ce sujet de souligner deux faits :

— a) les malades cantonnés en métropole n'ont jamais présenté d'évolution diphasique de leur syndrome biologique.

— b) en ce qui concerne les militaires encore stationnés en A.F.N. on doit remarquer que depuis l'arrêt des opérations, non seulement le nombre des malades atteints d'hépatite infectieuse a fortement diminué mais encore que le diphasisme de l'hypertransaminasémie est devenu rare ; on ne l'observe plus guère qu'en période d'été et surtout chez les militaires en provenance du Sahara.

Pendant la phase aiguë de la maladie, l'asthénie est importante ; par ailleurs, l'amaigrissement important et d'installation rapide est un fait constamment retrouvé.

Ultérieurement il existe plusieurs modalités évolutives :

1. CAS OU LA DEUXIÈME ONDE D'HYPERTRANSAMINASÉMIE EST DE DURÉE COURTE OU MOYENNE (<3 mois).

Le syndrome infectieux a toujours fait défaut ; la vitesse de sédimentation est constamment normale.

L'asthénie importante, de règle lors de la phase aiguë, ne présente pas d'aggravation au moment de la reprise des transaminases ; au contraire elle a tendance à s'améliorer de façon plus ou moins lente.

De même l'anorexie qui se manifeste à la phase préictérique et au début de la phase ictérique, tend à disparaître également.

La diurèse n'a jamais subi de réduction même durant la période pendant laquelle les transaminasémies culminent au cours de la deuxième onde.

Lorsque l'ictère réapparaît (8,52 % de l'ensemble de nos cas), son intensité n'est pas plus accusée que le premier ; au contraire il paraît le plus souvent réduit à un simple subictère.

On retrouve parfois un réveil de la sensibilité hépatique accompagnée ou non d'une discrète hépatomégalie.

Tous ces symptômes disparaissent le plus souvent alors même que la deuxième onde d'hypertransaminasémie est encore en pleine évolution. Cette disparition est notée lorsque les transaminases sériques régressent pour la deuxième fois, atteignent des taux situés aux environs de 100 U.K.

Mais le fait qui paraît le plus remarquable est incontestablement représenté par la reprise de poids qui s'opère pendant le déroulement de la deuxième onde d'hypertransaminasémie.

Cette reprise pondérale qui s'effectue dans tous les cas, s'opère néanmoins selon des modalités variables.

a) Elle est parfois spectaculaire : une chute pondérale de 8 à 10 % du poids corporel normal se trouve effacée en 40 à 60 jours.

b) Dans d'autres cas, le poids relevé à la fin du premier épisode demeure stationnaire pendant longtemps ; la courbe des transaminasémies qui traduit la deuxième onde, se montre ici de faible amplitude mais très étalée ; la régression des transaminases est d'une lenteur remarquable ; longtemps les taux transaminasémiques demeurent subnormaux. Parallèlement le poids demeure stationnaire pendant des mois, finit par amorcer sa reprise ; mais celle-ci demeure timide si bien que le poids normal n'est pas récupéré lorsque les transaminases sont retournées dans leurs limites physiologiques.

2. CAS OU LA DEUXIÈME ONDE D'HYPERTRANSAMINASÉMIE EST DE LONGUE DURÉE (> 3 mois).

Le syndrome infectieux est également absent.

La symptomatologie digestive est parfois inexistante, mais très souvent on retrouve dans ces cas les signes que l'on réunit habituellement sous le nom de syndrome post hépatitique. Quatre faits nous ont paru devoir retenir tout particulièrement l'attention :

a) *l'asthénie installée* lors de la phase aiguë ne connaît aucune amélioration.

b) la *diurèse*, depuis la crise urinaire, se trouve parfois augmentée, son niveau demeurant en permanence supérieure à 2 litres sans qu'il y ait pour autant glycosurie ou perturbation de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

c) la *vitesse* de sédimentation oscille entre 30 et 50 mm à la première heure.

d) enfin et surtout la *reprise pondérale* s'avère difficile. Dans certains cas, cette reprise est lente mais aboutit finalement à la récupération du poids primitif lorsque les transaminases se sont enfin normalisées ; dans d'autres cas les taux des T.G.P. ont des valeurs normales et pourtant le poids normal n'est pas encore atteint.

Le pronostic chez les malades qui ont présenté une évolution diphasique de leurs transaminasémies n'apparaît pas spécialement sombre : le taux des transaminases une fois normalisé, seule peut persister une discrète hépatomégalie non douloureuse accompagnée éventuellement par une légère splénomégalie. Une ponction biopsie hépatique réalisée chez un de nos malades dont la deuxième onde évolutive avait duré 6 mois, a permis de constater l'intégrité histologique du tissu hépatique.

Ainsi donc apparaît un contraste entre les manifestations cliniques du premier et du deuxième épisode, alors même que bien souvent, le syndrome humoral atteint au cours de celui-ci une intensité identique à celle du premier.

2 - Rapports entre hypertransaminasémie et histopathologie.

A. EVOLUTION MONOPHASIQUE DES T.G.P.

Les lésions histopathologiques observées sont bien connues et il paraît inutile de les rappeler.

B. EVOLUTION DIPHASIQUE DES T.G.P.

Le problème posé par cette éventualité est représenté par l'interprétation de la deuxième onde évolutive des T.G.P. : s'agit-il comme on l'admet habituellement, d'une « rechute » de la maladie, évoluant tantôt sur le mode ictérique et tantôt

sur le mode anictérique. Il était logique de penser que l'histologie devait fournir à ce sujet des renseignements de valeur.

Des ponctions biopsies du foie ont été pratiquées chez 25 malades présentant une reprise des perturbations du syndrome biologique ; elles ont été réalisées à différents stades de l'évolution de la deuxième onde d'hypertransaminasémie ; dans 3 cas il y avait reprise de l'ictère. Les malades n'étaient pas soumis au traitement par les corticoïdes.

L'étude histopathologique des fragments a permis d'effectuer les constatations suivantes (59) :

1. *Les hépatocytes* présentent parfois une discrète clarification du cytoplasme ; de même on relève dans certains cas une très légère stéatose. Mais 2 faits se dégagent :

— a) il n'y a jamais de nécrose lobulaire ;

— b) les signes de régénération cellulaire sont toujours manifestes et intenses.

2. la présence de *pigments biliaires* a été notée dans 2 cas seulement.

3. Il existe dans 33 % des cas une *hyperplasie des cellules de Kupffer*, mais celle-ci demeure toujours minime.

4. *Les espaces portes* sont d'une façon générale le siège d'une fibrose avec infiltration modérée d'éléments mononucléés ; la congestion vasculaire est de règle ; la néocapillaro-génèse se montre inconstante. Il n'y a jamais de néocanaliculo-génèse.

Telles sont les principales constatations qu'il est possible d'effectuer au moment de la deuxième poussée d'hypertransaminasémie, alors même que l'intensité de cette dernière peut se montrer aussi importante qu'au moment de la phase aiguë de la maladie.

Ces observations anatomo-pathologiques aboutissent à deux conclusions :

1. La reprise des perturbations humorales accompagnée ou non d'ictère, que l'on peut observer dans les suites immédiates d'une hépatite infectieuse, ne peut être rapportée à une « rechute » vraie de la maladie.

2. L'hypertransaminasémie GO ou GP n'est pas le reflet sanguin d'un phénomène de nécrose cellulaire comme on tend à l'admettre couramment.

3 - Rapports entre hypertransaminasémie et corticothérapie.

A. Action des corticoïdes sur la phase aiguë de la maladie.

Une étude antérieure a permis d'apprécier l'action de la corticothérapie sur la courbe d'hypertransaminasémie au cours de l'hépatite infectieuse (4). Il a été possible d'observer 28 malades évacués de diverses formations hospitalières d'A.F.N. et qui avaient été soumis à un traitement par la delta cortisone très tôt après l'apparition de l'ictère. Dans chaque cas la thérapeutique avait été conduite selon la technique préconisée par Cachin (10); la dose totale de produit administré était de l'ordre de 300 mg.

Les différentes modalités évolutives des transaminasémies observées dans ce groupe de malades sont mentionnées dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 1

Action des corticoïdes administrés à la phase aiguë de la maladie.

Durée de la perturbation des T. G. P. (en mois)	Nombre d'évolutions monophasiques des T. G. P.	Nombre d'évolutions diphasiques des T. G. P.	
		anictériques	ictériques
1	8		
2	5	1	
3	2		
4		3	1
5		3	
6		3	
7		1	1

L'étude de ces observations donne lieu aux remarques suivantes :

— 1. Il est possible de constater que les évolutions monophasiques et diphasiques des transaminasémies se rencontrent dans ce groupe de malades avec une fréquence sensiblement identique à celle que l'on observe chez les malades non soumis à la corticothérapie.

— 2. Les évolutions monophasiques des T.G.P. n'ont pas été écourtées par le traitement.

— 3. Dans le cas des évolutions diphasiques du syndrome biologique, la deuxième poussée d'hypertransaminasémie offre une gamme étendue de variations dans leur durée.

— 4. L'ictère a eu des durées variables. Dans les évolutions monophasiques des T.G.P., celui-ci a duré de 7 à 10 jours avec une moyenne de 15 jours ; dans les évolutions diphasiques, il a été de 30 jours en moyenne.

La durée de l'ictère ne semble donc pas être influencée outre mesure par les corticoïdes. Le seul avantage de cette médication semble être représenté par une reprise plus précoce de l'appétit et de la diurèse.

B. Action des corticoïdes sur la récurrence du syndrome biologique.

Les corticoïdes réduisent facilement la « récurrence » du syndrome biologique et plus particulièrement la reprise de l'hypertransaminasémie. La courbe retraçant les variations des transaminasémies est « brisée » par la médication : les taux des enzymes sériques reviennent rapidement dans les limites physiologiques ; dans le même temps on assiste à une normalisation du taux de rétention de la B.S.P. et du Mac Lagan (4). Différents essais ont montré que pour obtenir ces résultats, il fallait utiliser des doses importantes de delta cortisone : 70 mg pendant 5 à 6 jours ; ultérieurement les doses sont réduites plus ou moins rapidement par paliers de 10 mg selon les résultats des dosages des T.G.P. Une cure d'A.C.T.H. doit être prescrite en fin de traitement. Ces directives thérapeutiques ont été établies d'après les observations de malades appartenant au même groupe d'âge de 21 ans ; elles ne sont pas forcément valables pour des malades ayant un âge différent.

III - DETERMINISME DES DIFFERENTS PROFILS DES COURBES RETRAÇANT LES VARIATIONS DES TRANSAMINASEMIES AU COURS DE L'HEPATITE INFECTIEUSE

Les données précédentes permettent un essai d'explication des différents profils qui affectent les courbes traduisant l'évolution de l'hypertransaminasémie au cours de l'hépatite infectieuse.

Mais il convient de préciser au préalable que l'hypertransaminasémie ne relève pas d'une nécrose cellulaire mais d'un état de souffrance de l'hépatocyte (2). La fuite enzymatique à partir des cellules altérées trouve en outre son origine dans des phénomènes de nature différente : elle peut en effet être due à une agression de la cellule par un agent viral, ou toxique mais elle peut également résulter de la régénération cellulaire.

I. PÉRIODE D'INCUBATION.

Pendant la période d'incubation se constitue une atteinte progressive d'un nombre plus ou moins important de cellules hépatiques ; l'état de souffrance cellulaire ainsi créé se traduit par une libération d'enzyme : c'est à cette phase de la maladie que l'on observe les taux les plus élevés d'hypertransaminasémie.

II. PÉRIODE AIGUE.

Dès l'apparition de l'ictère, la courbe d'hypertransaminasémie va représenter la résultante de plusieurs phénomènes.

1. *la nécrose cellulaire*, dont l'installation est le plus souvent contemporaine de l'apparition de l'ictère.

2. *la persistance de cellules* en état de souffrance et qui va aboutir dans les jours suivants soit à une nécrose retardée des cellules, soit à un retour de la cellule à un état physiologique normal par guérison.

3. *la régénération cellulaire* qui exige pour débiter et se développer, des cellules en parfait état physiologique.

Il est facile de concevoir que, suivant la prédominance de l'un ou de l'autre de ces processus, le profil de la courbe d'hypertransaminasémie aura un aspect différent.

A - Cas des évolutions monophasiques des T.G.P.

La maladie survient chez un sujet en bon état physiologique dont le parenchyme hépatique est indemne de toute altération et possède en particulier intacte sa capacité de régénération.

Sur un tel terrain, le profil de la courbe d'hypertransaminasémie va dépendre essentiellement de l'étendue de l'atteinte des hépatocytes par l'agression virale.

a) le nombre des cellules hépatiques altérées est relativement peu important.

Dans cette éventualité, la nécrose contemporaine de l'ictère est massive, intéressant dans le même temps la plupart des cellules destinées à succomber. Comme l'état physiologique des cellules suivantes est intact, la régénération débute immédiatement.

Dans ce cas, c'est indiscutablement la nécrose qui est le phénomène prédominant : elle se traduit par une chute brutale des T.G.P. et un retour rapide de celles-ci dans leurs limites physiologiques.

Rappelons à ce sujet que l'observation de taux élevés de siderémie à la phase aiguë, témoins d'une nécrose brutale et massive, est connue pour représenter un argument en faveur d'une évolution bénigne de la maladie.

b) le nombre des cellules altérées est plus important.

Il est parfaitement raisonnable d'admettre que dans cet ensemble de cellules malades, l'atteinte cellulaire présente des degrés variables de gravité.

Dans les jours qui suivent le début clinique de la maladie, les cellules les plus altérées se nécrosent entraînant ainsi une chute plus ou moins brutale des transaminasémies. Mais il demeure un nombre appréciable de cellules en état de souffrance : certaines sont destinées à se nécroser et leur disparition progressive va tendre à réduire encore plus le niveau de l'hypertransaminasémie ; d'autres en revanche sont déjà le siège de phénomènes de régénération ; cette activité s'accompagne d'une libération de transaminases qui va compenser la diminution des taux des transaminasémies entraînée par la nécrose. L'intrication de ces deux phénomènes va se traduire dans la courbe des transaminasémies soit par un plateau, soit encore par un segment dont la pente pourra être plus ou moins inclinée, suivant que l'un ou l'autre processus prédomine. Une fois éteint le processus nécrotique et une fois terminée la

régénération cellulaire, les T.G.P. sont retrouvées dans leurs limites physiologiques.

Ainsi peuvent s'expliquer les courbes d'hypertransaminasémie d'allure monophasiques à 1, 2 ou 3 segments que nous avons décrites plus haut.

B - Cas des évolutions diphasiques des T.G.P.

Il a été insisté plus haut sur les conditions particulières d'apparition du diphasisme de l'évolution du syndrome biologique : sujets soumis à des fatigues importantes et à une alimentation déséquilibrée créant un terrain spécial où le déficit protéique doit jouer un rôle primordial. Il est connu que dans de telles situations, l'organisme tend à utiliser ses propres protéines ; mais la participation des tissus ou organes à ce processus est des plus variables : le cerveau et le cœur par exemple ne sont jamais intéressés ; le rein et le plasma participent à un faible degré à la réparation du déficit ; en revanche les organes lymphoïdes et le foie mobilisent une grosse partie de leurs protéines ; le foie peut ainsi perdre 50 % de son poids au cours d'états carenciels prolongés (48, 73, 76). Cette mobilisation des protéines hépatiques s'accompagne en outre d'une diminution de la vitalité des hépatocytes : non seulement, en effet, il y a réduction importante du R.N.A. et du D.R.N.A. (16), mais encore diminution de la vitesse du renouvellement de ces acides nucléiques, celle-ci étant plus prononcée pour le D.R.N.A. que pour le R.N.A. (17). Ainsi se trouve créé au cours des états carenciels azotés, un état de dénutrition cellulaire prédominant au niveau de l'hépatocyte et caractérisé par un ralentissement de sa croissance et de son renouvellement local.

On imagine aisément que l'agression virale sera capable de provoquer des lésions importantes au sein d'un parenchyme hépatique ainsi fragilisé ; par ailleurs, le processus catabolique entraîné par le syndrome infectieux aura pour effet de rompre de façon brutale l'équilibre physiologique précaire auquel le sujet était parvenu avec comme conséquence, un amaigrissement important et d'installation rapide. Après la phase aiguë de la maladie survient la phase anabolique de réparation au cours de laquelle la restauration du parenchyme hépatique

va de pair avec la réparation d'autres dégâts tissulaires. La durée de cette phase de réparation va dépendre de plusieurs facteurs :

1. L'étendue de la destruction du parenchyme hépatique.
2. La gravité de l'état dénutritionnel présenté par le malade.
3. La rapidité avec laquelle les hépatocytes vont retrouver un état physiologique normal.
4. L'état constitutionnel du sujet.

Dans cette éventualité donc on peut concevoir que l'atteinte cellulaire est importante et étendue mais que la capacité de régénération du foie est faible ou même inexistante ; il faudra pour que celle-ci se manifeste, une « remise en état » des cellules hépatiques non altérées par la maladie, qui demandera pour se réaliser un délai plus ou moins long :

— a) si le retour des hépatocytes à un état physiologique normal s'effectue rapidement, on observera une chute brutale des transaminasémies dans les jours qui suivent l'installation de l'ictère ; mais très vite on notera une réascension des taux des enzymes sériques traduisant la prépondérance de la régénération cellulaire sur les autres phénomènes. La courbe affectera une allure diphasique, la 2^e onde d'hypertransaminasémie venant se greffer de façon précoce sur la première :

— b) si au contraire, la reprise de la vitalité des hépatocytes est lente à se produire, on peut admettre le déroulement des faits suivants. La 1^{re} régression des T.G.P. reflètera uniquement la disparition progressive des cellules vouées à la nécrose. Ce nettoyage une fois acquis, la normalisation des T.G.P. sera obtenue. Ce n'est que secondairement que la régénération s'amorcera, se développant alors de façon plus ou moins intense et plus ou moins rapide ; l'amorce et le déroulement de la restauration du parenchyme dépendra essentiellement de la rapidité avec laquelle le tissu hépatique récupérera un état physiologique normal.

Ainsi se trouve expliquée dans cette hypothèse la 2^e onde évolutive des transaminasémies que l'on observe chez certains malades, remarquable par son polymorphisme, dont la traduc-

tion clinique paraît déconcertante et qui s'accompagne d'une reprise pondérale plus ou moins rapide. L'hypothèse émise pourrait également rendre compte des modalités pronostiques différentes de l'hépatite infectieuse selon les groupes d'âges. On sait en effet que la maladie est courte et bénigne chez l'enfant alors qu'elle tend à se prolonger et à devenir plus grave à mesure que l'âge des malades augmente. Il serait intéressant de pouvoir déterminer si l'évolution diphasique des T.G.P. au cours de l'hépatite infectieuse ne devient pas un phénomène constant à partir d'un certain âge.

IV - INTERET PRATIQUE DU DOSAGE DES TRANSAMINASEMIES AU COURS DE L'HEPATITE INFECTIEUSE

Les données précédentes entraînent 2 conséquences pratiques : il est possible de préciser les tests fondamentaux à retenir pour surveiller un malade atteint d'hépatite infectieuse ; il est possible en outre de définir certains critères destinés à apprécier l'activité d'une thérapeutique de la maladie.

A - Tests de surveillance d'un malade présentant une hépatite infectieuse.

La surveillance d'un malade atteint d'hépatite infectieuse peut être aisément réalisée grâce à la mise en œuvre de 3 investigations seulement :

1. le dosage des transaminasémies G.O. et G.P.

Il est même possible de se contenter du dosage de la seule T.G.P. ; les T.G.O. reflètent bien dans une certaine mesure l'évolution de la maladie, mais l'image qu'elles fournissent n'est qu'une caricature ; en effet, les T.G.O. ont toujours des taux inférieurs à ceux des T.G.P. ; elles se normalisent en outre beaucoup plus tôt que les T.G.P. La seule utilité du

dosage simultané des 2 transaminasémies réside dans l'établissement du rapport T.G.O./T.G.P. dans un but diagnostique ;

2. *la réaction de Mac Lagan* qui demeure la réaction la plus valable pour apprécier l'existence et l'intensité du processus inflammatoire mésoenchymateux ;

3. *la courbe pondérale* qui renseigne sur l'aptitude du malade à réparer les dégâts tissulaires entraînés par la maladie.

Les épreuves biologiques sont très faciles à mettre en œuvre puisqu'elles peuvent toutes deux être pratiquées sur le sérum recueilli à partir de 10 ml de sang total.

Ainsi demeurent inutiles :

— l'épreuve de la galactosurie provoquée étalée sur 24 heures et nécessitant la participation du malade ;

— l'épreuve de la B.S.P. avec ses 3 ponctions veineuses et l'obligation d'injecter une dose convenable de colorant.

Les données qui précèdent permettent enfin d'interpréter de façon correcte certains résultats qui à première vue peuvent paraître aberrants.

Supposons qu'un instantané biologique comprenant le dosage de la transaminasémie et le test de Mac Lagan soit effectué 20 à 30 jours après le début de l'ictère ; les résultats pourront par exemple être les suivants :

- transaminasémie G.P. normale ;
- B.S.P. perturbée ;
- Mac Lagan perturbé.

Répetons le même instantané 15 jours plus tard ; les résultats pourront cette fois être les suivants :

- transaminasémie G.P. perturbée ;
- B.S.P. normale ;
- Mac Lagan normal.

A première vue, la confrontation de ces 2 instantanés ne peut permettre d'aboutir à une conclusion valable ; en réalité, l'interprétation de ces résultats est très simple :

— la 1^{re} série d'épreuves a été réalisée à la fin de la 1^{re} onde évolutive des transaminases sériques, mais la B.S.P. et le Mac Lagan ne sont pas encore normalisés ;

— la 2^e série de tests montre que le malade présente une reprise de l'hypertransaminasémie ; le syndrome biologique va donc évoluer sur le mode diphasique ; la B.S.P. et le Mac Lagan sont retrouvés normaux parce qu'ils dépendent de la 1^{re} onde d'hypertransaminasémie et qu'un délai suffisamment long s'est écoulé pour rendre possible l'extinction de leurs perturbations ; mais ces 2 tests pourront être retrouvés anormaux une quinzaine de jours plus tard à condition toutefois que la 2^e onde d'hypertransaminasémie traduisant la génération du parenchyme, atteigne un niveau suffisant.

B - Critères permettant d'apprécier l'activité d'une thérapeutique de l'hépatite infectieuse.

Il est aisé de définir désormais les critères qui permettront de déterminer la valeur d'une thérapeutique dans les cas d'hépatite infectieuse. Ceux-ci comprendront essentiellement :

1. le dénombrement des évolutions monophasiques et diphasiques de l'hypertransaminasémie ;

2. l'évaluation de la durée de la 1^{re} onde d'hypertransaminasémie ;

3. en cas de diphasisme du syndrome biologique :

a) la survenue précoce de la 2^e onde d'hypertransaminasémie ;

b) les délais de normalisation des T.G.P. de la 2^e onde évolutive ;

c) les délais de récupération du déficit pondéral.

Nous insisterons plus longuement sur ces différents points dans la 2^e partie de notre travail.

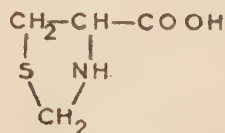
DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE L'ACTION DE L'ACIDE THIAZOLIDINE — 4 — CARBOXYLIQUE (A. T. C.) AU COURS DE L'HEPATITE INFECTIEUSE

CHAPITRE PREMIER

L'ACIDE THIAZOLIDINE - 4 - CARBOXYLIQUE

L'acide thiazolidine - 4 - carboxylique (A.T.C.) de formule développée :



se présente sous la forme de cristaux incolores très solubles dans l'eau.

Une étude pharmacologique a été effectuée (60) afin de déterminer les activités lipotrope et hépatoprotectrice de l'acide thiazolidine - 4 - carboxylique.

1 - Activité lipotrope.

Les essais sur la souris soumise à un régime hyperlipidique stéatogène ont montré que l'A.T.C. est pratiquement dépourvu d'activité lipotrope.

2 - Activité hépatoprotectrice.

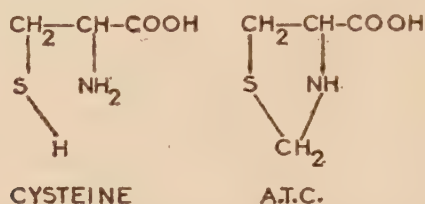
L'action hépatoprotectrice de l'acide thiazolidine - 4 - carboxylique a été étudiée chez le rat soumis :

— à un régime hypoprotidique dont l'administration prolongée est responsable d'une nécrose hémorragique du foie ;

— à une intoxication au bromobenzène qui provoque rapidement des lésions hépatiques, en particulier une atteinte cellulaire dont on peut suivre l'évolution avec les variations des transaminasémies.

Les tests biochimiques et les examens histologiques pratiqués, ainsi que les variations pondérales des animaux au cours de ces expérimentations menées comparativement avec des lots témoins, démontrent que l'acide thiazolidine - 4 - carboxylique est doué d'une nette activité hépatoprotectrice. Il s'oppose ou limite dans les deux cas, les nécroses hépatiques créées expérimentalement.

Le mode d'action de ce composé soufré est encore discuté : on peut cependant rapprocher les formules de l'acide thiazolidine - 4 - carboxylique et de la cystéine.



Cette analogie n'est peut être pas limitée aux formules de ces dérivés : il a été signalé chez l'animal, une accumulation de cystéine au niveau du foie à la suite d'un traitement à l'acide thiazolidine carboxylique et ce dernier pourrait ainsi constituer une forme stable et assimilable par voie orale d'un des amino-acides soufrés essentiels, dont on sait par ailleurs, qu'à l'état naturel, il n'est pas utilisé efficacement par voie orale chez le rat.

CHAPITRE II

CONDUITE DE L'ETUDE

MATERIELS — TECHNIQUES

1 - Les malades

Les malades qui ont fait l'objet de cette étude sont tous des militaires dont l'âge moyen est de 22 ans.

La majeure partie (92 %) a contracté la maladie en A.F.N. pour la plupart d'entre eux (82 malades sur 102) la phase clinique a débuté au cours d'une permission en Métropole : l'hospitalisation précoce dans le Service, a permis dans ces cas une observation complète de l'évolution de l'affection.

Certains malades (20 sur 102) ont été admis dans notre Service après évacuation d'un autre établissement hospitalier : dans ces cas un délai de 15 à 20 jours s'était écoulé depuis l'apparition de l'ictère.

2 - Traitement et surveillance des malades

A - Traitement à la phase aiguë.

a) MESURES COMMUNES A TOUS LES MALADES.

Certaines mesures ont été communes à tous les malades :

— Le repos au lit a été obligatoire pendant la période fébrile ; celle-ci une fois terminée, le malade pouvait se déplacer à l'intérieur du service ; dans une phase post ictérique, il

avait la possibilité d'aller où bon lui semblait dans l'établissement.

— A la période fébrile, le malade était soumis à la diète lactée ; le régime était élargi à mesure que disparaissait l'anorexie ; très vite il comprenait une alimentation apportant 3.200 calories par jour sous forme de 460 gr de protides, 130 gr de glucides, 90 gr de lipides.

— La médication à la phase aiguë a toujours été exempte de toute corticothérapie.

b) TRAITEMENT PAR L'ACIDE THIAZOLIDINE CARBOXYLIQUE (ATC).

Pour pouvoir juger de l'action de l'acide thiazolidine carboxyline, les 102 malades ont été répartis en 3 groupes :

Groupe n° 1 : il s'agit d'un groupe témoin comprenant 49 malades ; la médication a été des plus banales ne comprenant en particulier ni corticoïde ni hépatothérapie.

Groupe n° 2 : ce groupe de malade a fait l'objet d'un traitement précoce par l'A.T.C. ; il englobe 33 malades admis dans le Service dans le courant de la 1^{re} semaine qui a suivi l'installation de l'ictère. L'A.T.C. a été administré dès l'hospitalisation à la dose quotidienne de 4 comprimés, dosés à 0,100 g du produit ; le traitement a été poursuivi jusqu'à la normalisation des épreuves biologiques.

Groupe n° 3 : ce groupe concerne 20 malades admis dans le Service 15 à 20 jours en moyenne, après le début clinique de la maladie les épreuves biologiques étaient nettement perturbées. Ici encore le traitement à l'A.T.C. a été institué dès l'admission, aux mêmes doses que précédemment et poursuivi jusqu'à la normalisation du syndrome biologique.

B - Surveillance des malades.

La surveillance des malades a été conduite de la façon suivante :

1. *Tous les jours* : examen clinique ; ainsi ont été appréciées les variations de l'anorexie et de l'asthénie, du volume du foie et de la rate ; de même la diurèse était mesurée chaque jour.

2. *Toutes les semaines* : pesée des malades.

3. *Tous les 4 jours* : dosage des transaminasémies G.P. selon la technique de Bruyet et coll. (8) ; les taux physiologiques sont inférieurs ou égaux à 30 unités Karmen.

4. *Tous les 10 jours environ* :

— dosage des bilirubinémies libre et conjuguée selon la technique de Monnet (66) ;

— réaction de Mac Lagan (résultats exprimés en degrés Vernes).

C - Traitement des malades après la phase aiguë.

a) *Malades ayant présenté une évolution monophasique des T.G.P.*

Toute médication a été suspendue sitôt les T.G.P. revenues dans les limites physiologiques ; les malades ont été mis en convalescence pendant 1 mois et réexaminés à l'issue à la fois sur le plan clinique et sur le plan biologique.

b) *Malades ayant présenté une évolution diphasique des T.G.P.*

La conduite thérapeutique a été identique quel que soit le groupe auquel le malade appartenait : sitôt la reprise des transaminasémies franchement amorcée, la corticothérapie était instituée, à l'aide de delta-cortisone ; la posologie a été la suivante : 70 mg pendant 7 jours ; 60 mg pendant 5 à 6 jours ; 50 mg pendant 5 à 6 jours ; ultérieurement les doses étaient réduites plus ou moins rapidement par paliers de 10 mg selon les résultats des dosages des T.G.P. Dans chaque cas, une cure d'A.C.T.H. a été prescrite en fin de traitement.

Pour les malades des groupes 2 et 3, l'A.T.C. a été administré aux mêmes doses qu'à la phase aiguë.

CHAPITRE III

RESULTATS

1 - Tolérance du produit.

La médication n'a donné lieu à aucun incident ; l'ingestion du produit a été dans chaque cas parfaitement tolérée même à la période aiguë de la maladie alors que prédomine l'état saburral des voies digestives avec anorexie et nausées.

2 - Résultats de l'observation des malades du groupe 1.

Rappelons qu'il s'agit du groupe de malades témoins.

L'évolution des T.G.P. s'est effectuée sur le mode monophasique dans 31 % des cas seulement.

A) EVOLUTION MONOPHASIQUE DES T.G.P.

Cliniquement les malades ont tous présenté le tableau classique de l'ictère infectieux bénin. La chute de poids a toujours été minime n'excédant pas 2 kg. L'ictère cutanéomuqueux a persisté 10 jours dans 10 cas et 20 jours dans 5 cas.

Sur le plan biologique :

a) *la durée* de la perturbation des transaminasémies est précisée dans le Tableau 2 ;

b) *la réduction* de la bilirubinémie conjuguée est intervenue 6 fois en même temps que se normalisaient les T.G.P. ; dans 9 cas elle a été observée après le retour des T.G.P. dans les limites physiologiques, en moyenne 10 à 15 jours après ce dernier ;

c) *les perturbations* de la réaction de Mac Lagan ont pris fin, dans 11 cas, en même temps que celles des T.G.P. et dans 4 cas après la normalisation des T.G.P. ; un mois après les valeurs de la réaction de Mac Lagan ont toujours été retrouvées normales. Le tableau 3 résume l'évolution monophasique du syndrome biologique de 5 malades appartenant au groupe 1.

B. EVOLUTION DIPHASIQUE DES T.G.P.

Cliniquement l'affection se présentait avec une symptomatologie plus accusée ; l'asthénie et l'anorexie étaient particulièrement manifestes ; la chute pondérale pendant la phase préictérique et les premiers jours de la phase ictérique a toujours été nette : elle a été de 3 kgs dans 9 cas, 4 kgs dans 5 cas, 5 kgs dans 4 cas, 6 kgs dans 2 cas et 7 kgs dans 2 cas.

Dans 16 observations l'ictère cutanéomuqueux a persisté pendant 10 jours ; chez 14 malades il a duré 14 jours et dans 4 observations enfin il n'a disparu qu'au bout de 30 jours.

Sur le plan biologique :

a) *le diphasisme net* avec retour des T.G.P. dans les limites physiologiques entre les 2 phases a été observé chez 18 malades sur 34 soit 56 % des cas ;

b) *la durée de la perturbation des T.G.P.* de chacune des phases est mentionnée dans le tableau 2 ;

c) *la bilirubinémie* conjuguée a disparu dans 2 cas en même temps que la réduction de la 1^{re} onde transaminasémique ; dans 21 observations la bilirubinémie conjuguée s'est réduite pendant le déroulement de la 2^e onde évolutive des T.G.P. ; pendant cette dernière, dans 9 cas on a observé une disparition de la bilirubinémie conjuguée suivie de sa réapparition, mais sans reprise de l'ictère ;

d) *la réaction de Mac Lagan* s'est normalisée 4 fois en même temps que les T.G.P. lors de la 1^{re} régression. Dans 22 cas la normalisation s'est opérée pendant le déroulement de la 2^e onde des T.G.P. ; dans 7 observations on a noté une amélioration suivie de la reperturbation de la réaction pendant que se manifeste la 2^e onde des T.G.P.

3 - Résultats de l'observation des malades du groupe 2.

Il s'agit rappelons-le, des malades traités de façon précoce par l'A.T.C.

Dans 67 %, des cas les perturbations des T.G.P. ont évolué sur le mode monophasique.

A. EVOLUTION MONOPHASIQUE DES T.G.P.

Cliniquement les malades offraient une symptomatologie variable :

DUREE DE LA PERTURBATION DES TGP en jours	MALADES DU GROUPE 1				MALADES DU GROUPE 2				MALADES DU GROUPE 3			
	EVOLUTION DES T.G.P.				EVOLUTION DES T.G.P.				EVOLUTION DES T.G.P.			
	MONOPHASIQUE		DIPHASIQUE		MONOPHASIQUE		DIPHASIQUE		MONOPHASIQUE		DIPHASIQUE	
	PHASE				PHASE				PHASE			
		1	2			1	2			1	2	
10		2			2	3	1					
20	4	6	14		13	8	3			4	1	
30	6	20	12		5	2	8		9	4	6	
40	3	4	4				1		1	2	1	
50	1	2	2								1	
60	1		2									

TABLEAU 2

Evolution comparée des T.G.P. dans les trois groupes de malades ; groupe 1 : malades témoins ; groupe 2 : malades traités de façon précoce par l'A.T.C. ; groupe 3 : malades traités tardivement par l'A.T.C.

— pour certains (15 cas sur 20) il s'agissait du tableau clinique de l'ictère infectieux bénin avec amaigrissement minime ne dépassant pas 3 kilos ;

— *pour d'autres* (5 cas sur 20) la maladie se montrait plus sévère ainsi qu'en témoignait la chute pondérale :

4 kg dans 2 cas avec récupération du poids initial respectivement en 30 et 40 jours ;

5 kg dans 1 cas avec retour au poids initial en 20 jours ;

6 kg dans 2 cas ; la reprise pondérale s'est ici effectuée en 40 et 50 jours.

L'ictère cutanéomuqueux a persisté pendant 10 jours dans 17 cas et pendant 20 jours dans 3 cas.

Sur le plan biologique :

— a) la durée de la perturbation des T.G.P. est inscrite dans le tableau 2 ;

— b) la disparition de la bilirubinémie conjuguée s'est opérée 6 fois en même temps que les T.G.P. et 14 fois après que les T.G.P. aient atteint les valeurs physiologiques ; dans 14 cas la réduction de la bilirubinémie conjuguée a été constatée en 20 à 30 jours ;

— c) la réaction de Mac Lagan est trouvée normale en même temps que les T.G.P. dans 8 observations ; 12 fois en revanche la réaction de Mac Lagan s'est normalisée après les T.G.P. ; dans des délais oscillant entre 30 et 50 jours.

Le tableau 4 résume l'évolution monophasique du syndrome biologique de 5 malades appartenant au groupe 2.

B. EVOLUTION DIPHASIQUE DES T.F.P.

La chute pondérale de ces malades a toujours été manifeste au moment de la phase aiguë de la maladie : 4 kgs dans 7 cas, 5 kgs dans 3 cas et 6 kgs dans 3 cas. La reprise pondérale s'est effectuée de façon régulièrement progressive pendant le traitement par les corticoïdes ; le poids initial a été atteint, voire même dépassé, en fin de traitement.

Sur le plan biologique :

a) *le diphasisme net* avec retour des T.G.P. dans les limites physiologiques entre les deux phases, a été observé dans 3 cas sur 13, soit dans 18 % des cas ;

b) *la durée* de la perturbation des T.G.P. de chacune des 2 phases est indiqué dans le tableau 2 ;

c) la *bilirubinémie* conjuguée disparaît à la fin de la 1^{re} onde des T.G.P. dans 7 cas ; dans 6 observations en revanche elle persiste jusqu'à la normalisation de la 2^e onde des T.G.P. ;

d) la *réaction* de Mac Lagan est retrouvée normale dans 8 cas sensiblement au milieu de la 2^e onde évolutive des T.G.P. ; dans 5 cas en revanche elle se normalise seulement à la fin de celle-ci.

Le tableau 5 résume l'évolution diphasique du syndrome biologique de 5 malades appartenant au groupe 2.

4 - Résultats de l'observation des malades du groupe 3.

Il s'agit de malades soumis tardivement au traitement par l'A.T.C.

On dénombre 52 % d'évolutions monophasiques.

A. EVOLUTION MONOPHASIQUE DES T.G.P.

Les 11 malades de ce groupe ont accusé une chute pondérale plus ou moins importante : 2 kg dans 7 cas, 5 kg dans 2 cas et 6 kg dans 2 cas. L'ictère cutanéomuqueux s'est maintenu pendant 10 jours = 8 cas ; 20 jours = 2 cas ; 30 jours = 1 cas.

Sur le plan biologique :

a) la *durée* de la perturbation des T.G.P. est notée dans le tableau 2 ;

b) la *réduction* de la bilirubinémie conjuguée a été observée 5 fois en même temps que la normalisation des T.G.P. et 6 fois : 15 jours en moyenne après cette dernière ;

c) la *réaction* de Mac Lagan a été trouvée normale 2 fois à la fin de la perturbation des T.G.P. et 9 fois après celle-ci.

B. EVOLUTION DIPHASIQUE DES T.G.P.

Les malades ont tous présenté un amaigrissement important au cours de la phase aiguë de la maladie : 4 kg dans 5 cas ; 5 kg dans 2 cas ; 6 kg dans 1 cas et 7 kg dans 1 cas.

	OBS. 83	OBS. 84	OBS. 85	OBS. 86	OBS. 87
Jours:TGP: BT: ML:Poids:TGP:BT: ML: Poids:TGP: BT: ML: Poids:TGP: BT: ML: Poids:					
4 : I98: 99: 96: 76 :	:	:	354: I16: 76: 64 :	:	396: I12: 70: 61 :
8 : I05: :	:	:	332: :	381: I38: I02: 68 :	297: :
12 : 96: :	:	76 : I05: 27 : 81: 63 :	I52: :	64 : 245: :	I71: :
I6 : I02: :	:	I08: :	I02: :	I22: :	56: 27: 68: :
20 : I43: 35: 61: 77 :	:	84: :	64 : I28: :	I02: :	72: :
24 : I83: :	:	60: I0: 54: :	I43: 20: 52: :	87: 28: :	53: :
28 : I89: :	:	63: :	64,5 : I89: :	66 : 81: 22: 57: 58,5 :	72: :
32 : I49: :	:	77 : 78: :	I95: :	69: :	84: I8: 37: 64: :
36 : 81: :	:	93: :	65 : 99: :	67 : I17: I7: 61: 69 :	I11: :
40 : 72: :	:	60: :	65,5 : 53: :	68 : 75: I7: :	87: I6: 26: 64: :
44 : 26: 22: 46: 77 :	:	53: :	44: :	63: 59: 69,5 :	60: :
48 : 35: :	:	50: :	55: :	40: :	69: 53: :
52 : 32: :	:	47: :	66 : 40: :	53: :	70 : 37: I7: 36: :
56 : I7: :	:	39: 77 :	:	44: 9: 36: :	37: :
60 : :	:	:	:	38: :	32: :

TABLEAU 5

Evolution diphasique du syndrome biologique dans 5 cas du groupe 2 (malades traités de façon précoce par l'A. T. C.)

Début du traitement par la delta-cortisone :

Légende : { T. G. P. = transaminasémie glutamique pyruvique ;
B. T. = bilirubinémie totale ;

Ici encore le poids primitif a été atteint en fin de traitement par les corticoïdes.

L'ictère a persisté 10 jours : 4 cas ; 20 jours : 5 cas ; 30 jours : 1 cas.

Sur le plan biologique :

a) *le diphasisme* avec retour des T.G.P. dans les limites physiologiques entre les 2 phases a été observé dans 5 cas sur 9 soit 56 % des cas ;

b) *la durée* de la perturbation des T.G.P. de chacune des phases est mentionnée dans le tableau 2 ;

c) *la bilirubinémie* conjuguée a disparu définitivement 8 fois pendant que se déroulait la 2^e onde évolutive des T.G.P. ; dans 3 cas elle était encore présente après la fin de cette dernière ;

d) *la réaction* de Mac Lagan est retrouvée normalisée 5 fois en même temps que les T.G.P. de la 1^{re} phase et 2 fois pendant le déroulement de la 2^e onde des T.G.P. Dans 4 cas on assiste à une amélioration suivie d'une reperturbation au cours de la 2^e onde évolutive des T.G.P.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

I - Action de l'acide thiazolidine carboxylique sur la transaminasémie glutamique pyruvique (T. G. P.)

Cette action se traduit par la modification de plusieurs éléments de la courbe de transaminasémie G.P.

A - Modification du nombre des évolutions monophasiques des T.G.P.

Le graphique 1 fait nettement ressortir que la mise en œuvre de la modification par l'A.T.C. à un stade précoce de la



GRAPHIQUE 1

Modalités évolutives des T.G.P. dans les trois groupes de malades. Groupe 1 : malades témoins ; groupe 2 : malades traités de façon précoce par l'A. T. C. ; groupe 3 : malades traités de façon tardive par l'A. T. C.

maladie, entraîne une modification importante dans l'évolution générale des T.G.P. (graphique 1) :

Alors que le nombre d'évolutions monophasiques des T.G.P. ne s'observe que dans 31 % des cas dans le groupe de malades témoins (groupe n° 1), il s'élève à 67 % chez les sujets traités à l'A.T.C. (groupe n° 2). On doit souligner que parmi ces derniers, certains avaient présenté une chute pondérale importante au moment de la phase aiguë de la maladie qui laissait prévoir une évolution diphasique de la courbe de transaminasémie.

Une constatation analogue est relevée dans le groupe n° 3 comprenant les malades traités tardivement à l'A.T.C. : 2 malades qui avaient accusé une perte de poids variant de 4 à 6 kg, ont néanmoins présenté une évolution monophasique des T.G.P.

B - Modification du profil des courbes T.G.P.

L'augmentation du nombre des évolutions monophasiques des T.G.P. n'est pas la seule particularité qu'entraîne la médication par l'A.T.C.; *la durée de la perturbation des transaminasémies est en effet notablement influencée par la thérapeutique.*

Il convient à ce sujet, d'étudier séparément les faits qui se déroulent d'une part au cours des évolutions monophasiques et d'autre part pendant chacune des phases des évolutions diphasiques.

a) - EVOLUTIONS MONOPHASIQUES DES T.G.P.

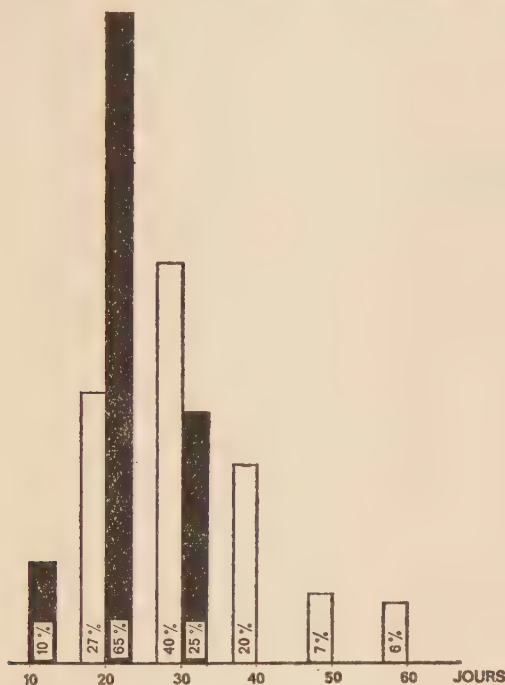
— Durée de la perturbation des transaminasémies.

Le graphique 2 permet de relever les points suivants :

— 1) dans le groupe de malades témoins, la durée de la perturbation des T.G.P. s'étale entre 20 et 60 jours mais avec une fréquence notablement plus grande entre 20 et 40 jours ;

— 2) lorsque les malades reçoivent très tôt de l'A.T.C., le retour des T.G.P. dans les limites physiologiques intervient dans certains cas dès le 10^e jour après l'apparition de l'ictère ; dans la plupart des observations la normalisation des T.G.P. est acquise en 20 jours ; *il n'y a pas dans ce groupe de malades, d'évolution monophasique des T.G.P. prolongée au-delà de 30 jours ;*

— 3) l'action de l'A.T.C. administré de façon tardive bien que moins spectaculaire, est néanmoins significative. On doit rappeler que les malades de ce groupe ont été hospitalisés entre le 15^e et le 20^e jour de la maladie. Il ressort que dans ce groupe, la durée de la perturbation des T.G.P. est surtout de



GRAPHIQUE 2

Action de l'acide thiazolidine carboxylique administré de façon précoce au cours de l'hépatite infectieuse à évolution biologique monophasique ; réduction notable de la durée de la perturbation de la transaminasémie glutamique pyruvique.

□ malades témoins

■ malades traités à l'A. T. C.

30 jours ; elle s'étale parfois sur 40 ou plus rarement sur 50 jours ; mais elle n'atteint jamais 60 jours comme dans le cas de certains malades du groupe témoin.

— Profil de la courbe des T.G.P.

La réduction de la durée des perturbations des T.G.P. s'accompagne, en outre, d'une modification du profil de la courbe.

Dans le groupe témoin on retrouve tous les types que nous avons décrits dans la première partie de ce travail.

Certains malades présentent une pente régulièrement descendante, d'autres ont un tracé à plusieurs segments : le premier traduit une chute des T.G.P. de 150 U.K. en moyenne et se termine entre le dixième et le trentième jour après le début de l'ictère ; le 2^e segment persiste de 20 à 40 jours, la durée la plus fréquente étant de 20 à 30 jours ; la réduction des taux des T.G.P. au cours de ce palier est de l'ordre de 50 à 100 U.K.

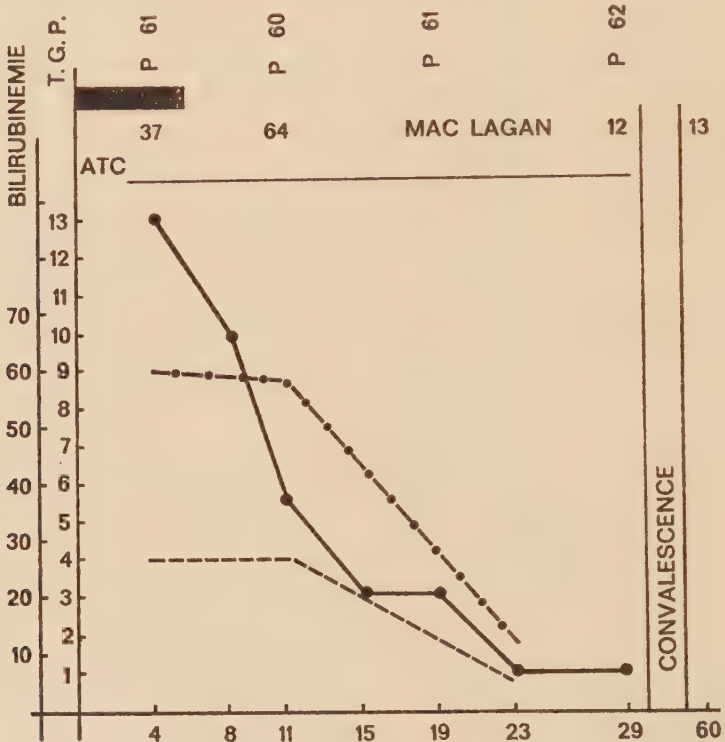


FIGURE 7

Action de l'acide thiazolidine carboxylique administré de façon précoce au cours de l'hépatite infectieuse à évolution monophasique : régression régulière et rapide des taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T. G. P.) observée dans 76 % des cas.

Légende :

- : Taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T. G. P.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 30$ unités Karmen)
- - - - : Bilirubinémie libre (en mg %)
- . - . : Bilirubinémie conjuguée (en mg %)

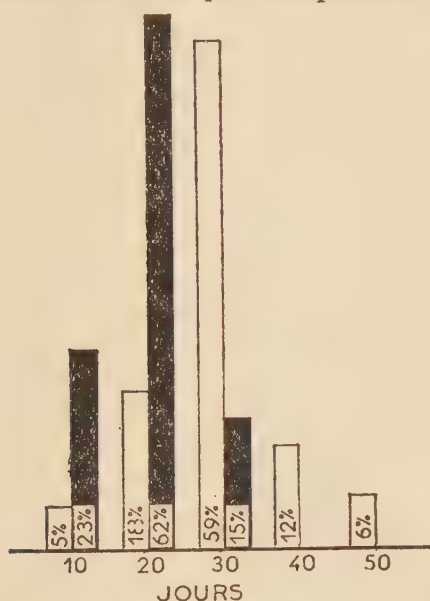
Dans le groupe de malades traités de façon précoce par l'A.T.C., le nombre des courbes à pente rapide sans accident est en nette majorité (76 %) - (fig. 7). Lorsque les courbes ont

un profil à plusieurs segments un palier intermédiaire se produit entre le treizième et le quinzième jour avec une durée variant de 10 à 25 jours.

b) EVOLUTIONS DIPHASIQUES DES T.G.P.

— DURÉE DE LA PREMIÈRE ONDE.

Le graphique 3 montre que la première onde évolutive des T.G.P. donne lieu à des remarques strictement identiques à celles qui viennent d'être faites au sujet des évolutions monophasiques ; on note en effet par comparaison avec le groupe



GRAPHIQUE 3

Action de l'acide thiazolidine carboxylique administré de façon précoce au cours de l'hépatite infectieuse à évolution diphasique ; réduction de la durée de perturbation de la transaminasémie glutamique pyruvique caractérisant la première phase.

□ malades témoins

■ malades traités à l'A. T. C.

de malades témoins, une réduction manifeste des délais de normalisation des T.G.P., celle-ci se produisant le plus souvent en 20 jours.

— COMPORTEMENT DES T.G.P. ENTRE LES DEUX PHASES.

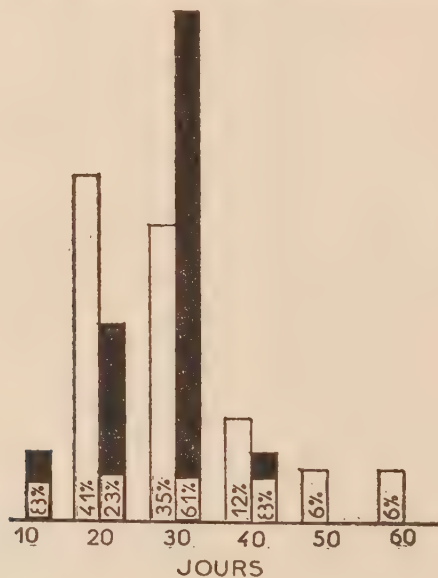
Nous avons mentionné dans la première partie de cet exposé que les T.G.P. pouvaient ou non se normaliser entre les

deux ondes évolutives des transaminasémies ; nous avons rapporté en outre l'interprétation que l'on pouvait donner de ce fait.

L'étude de nos 102 observations montre que la normalisation entre les deux phases s'est produite dans 56 % des observations du groupe 1 alors qu'elle n'existe que dans 18 % des cas seulement dans le groupe de malades qui ont été soumis à la médication par l'A.T.C. dans les tout premiers jours de la maladie.

— DURÉE DE LA DEUXIÈME ONDE DES T.G.P.

On doit rappeler que tous les malades quel que soit le groupe auquel ils appartiennent, ont été à cette phase, l'objet d'un traitement par les corticoïdes. Le graphique 4 montre que



GRAPHIQUE 4

Action de l'acide thiazolidine carboxylique administré de façon précoce au cours de l'hépatite infectieuse à évolution biologique diphasique ; réduction de la durée de perturbation de la transaminasémie glutamique pyruvique traduisant la deuxième phase.

□ malades témoins

■ malades traités à l'A. T. C.

sous l'influence de la delta cortisone, la normalisation des T.G.P. de la deuxième onde évolutive des transaminasémies s'opère dans des délais différents selon que les malades ont reçu ou non de l'A.T.C. à la phase aiguë. Lorsqu'on envisage

le groupe de malades témoins, on constate que pour certains malades les T.G.P. reviennent dans les limites physiologiques à partir du 20^e jour ; pour d'autres sujets les délais sont plus longs mais ne dépassent pas 60 jours. Dans le groupe de malades N° 2 traités à l'A.T.C. on assiste à des modifications importantes dans les délais de normalisation des T.G.P. sous l'action de la delta cortisone. En effet, les T.G.P. sont retrouvés normales en 10 jours pour quelques malades ; on doit noter, en outre, la plus grande fréquence des normalisations en 30 jours ; tout semble se passer comme si le traitement par l'A.T.C. avait rendu possible la normalisation dans ce délai, du syndrome biologique d'une partie des malades qui sans cette thérapeutique eussent évolué en 40 ou 50 jours (fig. 9).

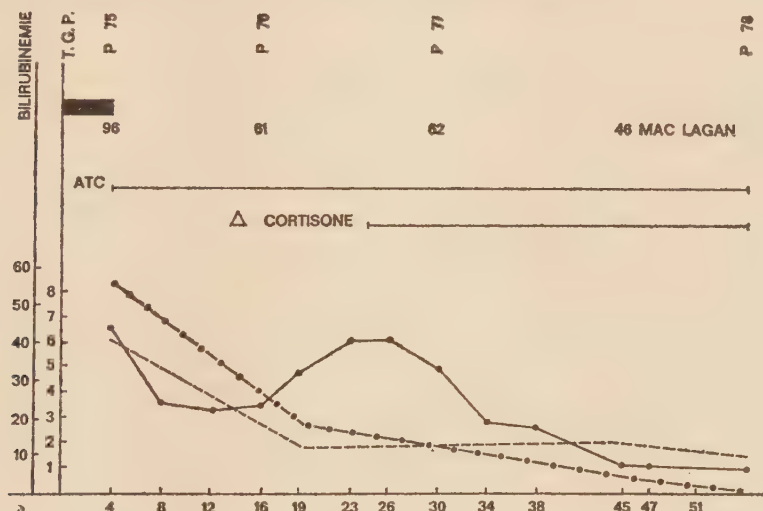


FIGURE 8

Hépatite infectieuse à évolution biologique diphasique : action de l'acide thiazolidine carboxylique associé à la corticothérapie : réduction de la deuxième onde d'hypertransaminasémie.

Légende :

- : Taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T. G. P.) exprimés en n fois la valeur normale ($N = 30$ unités Karmen)
- - - : Bilirubinémie libre (en $\text{mg } \frac{0}{100}$)
- . - . - : Bilirubinémie conjuguée (en $\text{mg } \frac{0}{100}$)

Il ressort des données précédentes que l'A.T.C. influence de façon manifeste l'évolution des transaminasémies chez les sujets atteints d'hépatite infectieuse. Le mode d'action du produit est encore discuté ; rappelons que l'hypothèse a été soule-

vée à propos de l'étude pharmacologique, d'une relation entre l'A.T.C. et la cystéine ; on observe en effet une accumulation importante de cet acide aminé soufré dans le parenchyme hépatique après administration orale du produit ; or on connaît le rôle primordial de la cystéine dans les métabolismes de l'hépatocyte. Certaines remarques tirées de nos observations tendraient à étayer cette opinion.

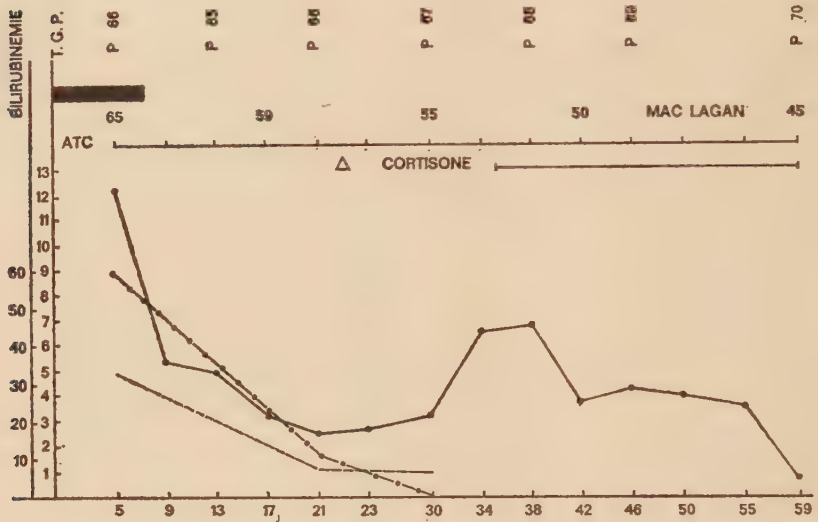


FIGURE 9

Hépatite infectieuse à évolution biologique diphasique : action de l'acide thiazolidine carboxylique associé à la corticothérapie : réduction de la deuxième onde d'hypertransaminasémie.

Légende :

- : Taux de la transaminasémie glutamique pyruvique (T.G.P.) exprimés en n fois la valeur normale ($N=30$ unités Karmen)
- - - : Bilirubinémie libre (en $\text{mg}^{0/100}$)
- . - : Bilirubinémie conjuguée (en $\text{mg}^{0/100}$)

A ce sujet, nous avons souligné dans la première partie de ce travail que l'histopathologie permettait d'envisager la libération des transaminases à partir de l'hépatocyte, non pas comme le résultat d'un phénomène de nécrose cellulaire, mais bien comme la traduction d'un état de souffrance cellulaire avec altération de la perméabilité de la paroi résultant d'une perturbation de certains métabolismes de la cellule (2).

L'intervention de l'A.T.C. apparaît comme un facteur déterminant dans la reprise des processus métaboliques normaux de l'hépatocyte, quelle que soit la cause de cette perturbation.

1°) *Au stade précoce de la maladie*, l'A.T.C. tend à limiter l'altération cellulaire résultant de l'agression virale. Plusieurs faits tendent à le prouver :

— a) il s'agit tout d'abord de la réduction de la durée des perturbations des T.G.P. particulièrement bien mise en évidence au cours des évolutions monophasiques des transaminasémies. Il est remarquable en outre que cette réduction s'opère aux dépens de la partie moyenne de la courbe, c'est-à-dire, à un stade où les phénomènes de souffrance cellulaire sont au premier plan ;

— b) un autre argument est représenté par le nombre élevé d'évolutions diphasiques des T.G.P. dans lesquelles on observe une greffe précoce sur la première onde de transaminasémie en voie de résolution, de la deuxième onde de perturbations des enzymes sériques ; celle-ci traduit, ainsi que le montre l'histopathologie, la régénération du parenchyme hépatique ;

— c) on relève enfin que l'action de l'A.T.C. sur l'hépatocyte s'accompagne immédiatement d'une amélioration de l'état général ainsi que l'exprime la réduction rapide du déficit pondéral éventuel apparu à la phase aiguë de la maladie.

2°) *Au stade de réparation*, l'A.T.C. associé aux corticoïdes, tend à favoriser la régénération ; c'est ce que montrent les observations des malades présentant une évolution diphasique des T.G.P. et pour lesquelles l'association médicamenteuse a pour effet non seulement d'avancer les délais de réparation (greffe précoce de la deuxième onde des T.G.P. sur la première) mais encore de raccourcir sensiblement la durée de l'évolution de la deuxième onde transaminasique témoin de cette régénération.

II - Action de l'acide thiazolidine carboxylique sur les perturbations de la fonction biliaire

A - Influence sur la durée de l'ictère.

L'examen du tableau N° 6 fait ressortir que l'A.T.C. administré dès le début de la maladie clinique entraîne une augmentation sensible du nombre des cas pour lesquels l'ictère a cliniquement disparu en 10 jours ; on note de même, une diminution du nombre des observations où l'ictère cutanéomuqueux a pu être observé pendant 20 et 30 jours.

Il convient de mentionner que l'A.T.C. administré précocement, entraîne l'apparition d'un phénomène inattendu. En effet, dans le groupe de malades témoins, l'ictère n'a jamais persisté après la normalisation des T.G.P. ; il en a toujours été de même pour les malades du groupe n° 3 soumis tardivement à la médication. Dans le groupe de malades n° 2 en revanche on observe que *dans 5 % des cas, l'ictère cutanéomuqueux a persisté après le retour des T.G.P. dans leurs limites physiologiques.*

Durée de l'ictère (en jours)	MALADES		
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
10	53 %	76 %	
20	39 %	20 %	90 %
30	8 %	4 %	10 %

B - Influence sur la bilirubinémie conjuguée.

a) EVOLUTIONS MONOPHASIQUES DES T.G.P.

La comparaison des résultats recueillis dans les groupes 1 et 2 montre que dans ce dernier il y a diminution de 10 % du nombre des malades chez lesquels la bilirubinémie conjuguée disparaît au moment où les T.G.P. atteignent leurs valeurs physiologiques.

b) EVOLUTIONS DIPHASIQUES DES T.G.P.

Au cours des évolutions diphasiques des T.G.P. on note les faits suivants :

— *Groupe de malades témoins (groupe 1).*

— Dans 6 % des cas la bilirubinémie conjuguée disparaît à la fin de la première régression des T.G.P.

— Dans 21 % des cas, elle disparaît *pendant* que se déroule la deuxième onde évolutive des T.G.P. mais *avant* le retour définitif des T.G.P. dans leurs limites physiologiques.

— Dans 28 % des cas enfin on assiste pendant la deuxième phase de la perturbation des transaminasémies, à une diminution suivie d'une reprise des taux de la bilirubinémie conjuguée. Dans toutes ces observations il n'y a jamais eu de reprise de l'ictère ; en outre, la bilirubinémie conjuguée avait disparu au moment de la normalisation définitive des T.G.P.

— *Groupe de malades traités précocement à l'A.T.C. (groupe 2).*

Les faits relevés sont ici différents :

— il n'y a jamais de disparition de la bilirubinémie conjuguée au moment où les T.G.P. atteignent leurs valeurs physiologiques en fin de première phase.

— La réduction de la bilirubinémie conjuguée s'opère dans 54 % des cas pendant le déroulement de la deuxième onde de transaminasémie.

— Dans 46 % des cas la bilirubinémie conjuguée disparaît plus tardivement, en même temps que les T.G.P. redeviennent normales pour la deuxième fois.

— Il n'y a jamais eu de diminution suivie de reprise des taux de bilirubinémie conjuguée au cours de la deuxième onde évolutive des T.G.P.

Les données précédentes permettent de dégager une conclusion. L'A.T.C. administré de façon précoce tend à diminuer la durée de l'ictère cutanéomuqueux mais ne semble pas en revanche influencer de façon significative les délais de réduction de la bilirubinémie conjuguée.

En fait, l'A.T.C. ne fait qu'accentuer le manque de concordance qui existe au cours de l'hépatite infectieuse entre l'évolution de la bilirubinémie et celle des autres épreuves fonctionnelles ; il est bien connu que la fonction d'excrétion après glycuro-conjugaison paraît occuper une place tout à fait à part dans l'ensemble des fonctions de la cellule hépatique (82). Plusieurs faits cliniques militent d'ailleurs en faveur de cette opinion :

— 1^o) Au cours de l'hépatite infectieuse, l'ictère est un symptôme inconstant ; en milieu épidémique en effet 50 % des sujets présentent une forme anictérique de la maladie ; en outre, l'ictère est rare chez le jeune enfant.

— 2^o) Dans la maladie familiale de Dubin-Sprintz l'existence d'une bilirubinémie conjuguée isolée, sans altération des autres fonctions hépatiques, représente un élément de diagnostic différentiel important qui permet d'éviter la confusion avec la maladie familiale de Gilbert.

III - Action de l'acide thiazolidine carboxylique sur les perturbations de la réaction de Mac Lagan

A - Cas des évolutions monophasiques des T.G.P.

Nous avons signalé dans la première partie de ce travail que la réaction de Mac Lagan pouvait, lorsque la maladie évolue de façon spontanée, se normaliser soit en même temps que les T.G.P., soit après celles-ci. Dans notre étude l'examen des observations des malades témoins (groupe 1) montre que dans 73 % des cas la réaction de Mac Lagan est retrouvée à des valeurs normales au moment où les transaminasémies ont atteint des valeurs physiologiques. Ce pourcentage se trouve réduit à 40 % parmi les malades du groupe 2 traités de façon précoce par l'A.T.C. On doit souligner que la durée de la normalisation de la réaction de Mac Lagan est sensiblement égale pour les deux groupes de malades. Ces faits montrent que l'A.T.C. influence de façon notable les T.G.P., mais laisse indifférentes les perturbations mésenchymateuses.

B - Cas des évolutions diphases.

Les faits peuvent être résumés ainsi :

Groupe n° 1 (malades témoins).

— Dans 13 % des cas : normalisation de la réaction de Mac Lagan dans le même temps que les T.G.P. retournent dans leurs limites physiologiques à la fin de la première phase.

— Dans 65 % des cas : la réaction de Mac Lagan se normalise pendant que se déroule la deuxième onde évolutive des T.G.P.

— Dans 22 % des cas enfin on assiste pendant la deuxième phase de transaminasémie, à la normalisation de la réaction de Mac Lagan suivie d'une reprise des perturbations de celle-ci.

Groupe n° 2 (malades traités à l'A.T.C.).

Les phénomènes se déroulent de façon plus simple :

— 62 % des malades voient leur réaction de Mac Lagan se normaliser pendant la deuxième onde de transaminasémie.

— 38 % des malades ont une réaction de Mac Lagan dont les altérations disparaissent au moment où les T.G.P. de la deuxième onde retournent dans leurs limites physiologiques.

Il n'y a jamais eu de reperturbation du test pendant la deuxième onde évolutive des T.G.P.

La comparaison des données fournies par les deux groupes de malades confirme le phénomène observé à l'occasion des évolutions monophasiques des T.G.P. : la réduction de la durée de la première onde de transaminasémie a pour conséquence l'absence de normalisation de la réaction de Mac Lagan à la fin de celle-ci ; le test est retrouvé à valeurs normales dans des délais sensiblement identiques à ceux que l'on observe au cours des évolutions monophasiques des T.G.P.

Il est donc possible de conclure que la réaction mésenchymateuse relevant de la période aiguë de la maladie n'est aucunement influencée par la médication. En revanche le retentissement de la régénération cellulaire sur le mésenchyme est supprimé.

CONCLUSIONS

L'étude pharmacologique de l'acide thiazolidine - 4 - carboxylique (A. T. C.), effectuée chez le rat, a démontré que ce produit est doué d'une action hépato-protectrice indiscutable chez l'animal soumis à un régime hypoprotidique ou à une intoxication au bromobenzène. Dans les deux cas, l'administration orale du produit s'oppose ou limite les nécroses hémorragiques créées expérimentalement.

Ces résultats nous ont incité à rechercher si l'A. T. C. pouvait représenter une thérapeutique valable de l'hépatite infectieuse.

I - Il nous a paru indispensable de définir et de justifier certains critères permettant d'apprécier de façon précise, l'action du produit ; trois données ont été retenues : l'étude des variations de l'hypertransaminasémie glutamique pyruvique (T. G. P.), le thymol test et la courbe pondérale du malade.

A) Les modalités évolutives spontanées des T. G. P. au cours de l'hépatite infectieuse sont précisées.

a) Dans certains cas, l'évolution des T. G. P. se déroule sur le mode monophasique : les taux des enzymes sériques, élevés au moment de la phase aiguë de la maladie, commencent à décliner de façon régulière dès que l'ictère apparaît ; les valeurs physiologiques sont atteintes en un à trois mois.

b) Dans d'autres cas, la courbe retraçant l'évolution des T. G. P., affecte une allure diphasique :

— la première phase présente les mêmes caractères que précédemment ;

— la deuxième phase survient parfois immédiatement après la première ; très souvent, elle vient se greffer sur celle-ci de façon plus ou moins précoce. Elle se caractérise par une réascension progressive des taux des transaminasémies ; des

valeurs identiques à celles que l'on observe lors de la première phase, peuvent être atteintes ; l'ictère réapparaît à ce moment dans un petit nombre de cas ; on assiste ensuite à la régression progressive des taux des enzymes sériques. La durée de cette deuxième onde est des plus variables, allant de 15 jours à 6 mois.

B) Les variations des T. G. P. ont des substrats anatomo-physiologiques différents selon les stades évolutifs de la maladie :

a) l'évolution monophasique de l'hypertransaminasémie G. P. s'observe chez des sujets qui, au moment de l'infection, présentent un état physiologique normal ; elle traduit essentiellement les altérations dégénératives des hépatocytes résultant de l'action virale.

b) le diphasisme n'apparaît que chez les sujets qui présentent un certain degré de carence azotée ; l'installation de la phase clinique de la maladie entraîne un amaigrissement important qui va de pair avec des lésions étendues du tissu hépatique. Dans ces cas, la reprise de l'hypertransaminasémie traduit un processus anabolique de réparation ainsi qu'en témoignent :

- la récupération du poids ;
- l'aspect histologique du tissu hépatique ;
- l'action des corticoïdes.

Le polymorphisme de la deuxième onde d'hypertransaminasémie s'explique par l'aptitude plus ou moins prononcée de l'organisme à assurer la réparation des dégâts tissulaires.

II - Dans l'hépatite infectieuse, l'acide thiazolidine — 4 — carboxylique (A. T. C.) tend à limiter la nécrose cellulaire et favorise les activités métaboliques des hépatocytes :

1 - A la phase aiguë de la maladie, l'A. T. C. entraîne une réduction de la perturbation des T. G. P., si le syndrome biologique présente une évolution monophasique ; de même, on observe un raccourcissement de la première onde d'hypertransaminasémie dans les cas où le syndrome biologique évolue sur le mode diphasique.

2 - Les phénomènes de régénération cellulaire débutent de façon précoce ; ce fait est particulièrement bien mis en évidence lors des évolutions diphasiques du syndrome biologique ; il se manifeste par l'apparition rapide de la deuxième phase d'hypertransaminasémie ; cette dernière est, par ailleurs, réduite dans sa durée et s'accompagne d'une reprise de poids importante. La régénération cellulaire se montre encore plus active lorsque l'A. T. C. est associé à la médication par les corticoïdes.

En revanche, l'A. T. C. ne semble pas influencer les troubles de l'excrétion de la bilirubine glycuco-conjugué ; de même les désordres mésenchymateux de la phase aiguë de la maladie ne paraissent pas être améliorés par l'acide thiazolidine - 4 - carboxylique.

Vu :

Le Doyen,
J.-F. CIER

Vu :

Le Président de la Thèse,
J.-F. CIER

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 29 Novembre 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. ARTUSON G., PERSON B.-H. — *Acta Chir. Scand.*, 117, 221, 1959.
2. AUZEDY Ph., BOIVIN P., FAUVERT R. — *Rev. Intern. Hépat.*, 10, 3, 1960.
3. BICKEL G. — *Med. Hyg.*, 605, 687, 1963.
4. BLONDIN A. — Hépatite infectieuse. Données fournies par l'étude des transaminasémies GO et GP. Dédutions thérapeutiques. *Thèse Méd. Lyon*, 1961, Bosc édit.
5. BODANSKY O., KRUGMAN S., WARD R., SCHWARTZ M.-K., GILES J.-P., JACOBS A.-M. — *J. Dis. Child.*, 98 : 2, 166, 1959.
6. BOIVIN P., BESSON R., HARTMAN L., FAUVER R. — *Revue Franç. d'Etudes Clin. et Biol.*, 4, 349, 1959.
7. BRUNS F.-H. — *Clin. Chem. Acta*, 2, 257, 1957.
8. BRUYET P., MEIGNEIN-GAUTHIER R., DELAUNAY A. — *Ann. Biol. Clin.*, 16, 661, 1958.
9. BURLINA A. — *Minerva Méd.*, 48, 2592, 1957.
10. CACHIN M., PERGOLA F. — *Rev. Méd. Franç.*, 3, 149, 1958.
11. CAPPS R.-B., BENNETT A.-M., STOCKES J. Jr. — *J. Clin. Invest.*, 29, 802, 1950.
12. CHINSKY M., SHAMAGRANOFF G.-L., SHERRY S. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 47, 108, 1956.
13. CHINSKY M., WOLF R.-J., SHERRY S. — *Am. J. Med. Sci.*, 233, 400, 1957.
14. CHINSKY M., SHERRY S. — *Arch. Int. Med.*, 99, 556, 1957.
15. CIOCCIA D., NODARI G. — *La Riforma Medica*, 22, 612, 1958.
16. CLAVERT J., MANDEL P., JACOB M. — *C. R. Acad. Sci.*, 230, 1209, 1950.
17. COOPER J. — *J. Biol. Chem.*, 200, 155, 1953.
18. DELCOURT R. — *Acta Clin. Belg.*, 13, 14, 1958.

19. DELKESKAMP A., SCHMIDT E., SCHMIDT F.-W. — *Stsch. Med. Woch.*, 84 : 1, 188, 1959.
20. DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G. — *Minerva Med.*, 46, 1207, 1955.
21. DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G. — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 31, 394, 1955.
22. DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G. — *Minerva Med.*, 47, 167, 1956.
23. DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G. — *Science*, 124, 32, 1956.
24. DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G. — *Rec. Prog. Med.*, 6, 533, 1956.
25. DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G. — *Clin. Chem. Acta*, 2, 70, 1957.
26. DE RITIS F. — *Minerva Med.*, 49, 1757, 1958.
27. DE RITIS F., MALUCCI L., COLTORTI M., GIUSTI G., CALDERA M. — *Bull. O.M.S.*, 20, 589, 1959.
28. DRILL V.-A. — *Yale J. Biol. Med.*, 18, 345, 1946.
29. DUBACH V.-C. — *Helv. Med Acta*, 24, 357, 1957.
30. FERRARI V. — *Arch. Sc. Med.*, 100, 376, 1955.
31. FERRARI V. — *Arch. Sc. Med.*, 104, 176, 1957.
32. FLEICHER G.-A., WARIM K.-G. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 31, 640, 1956.
33. FRANCIS T. Jr, FRISCH A.-W., QUILLIGAN J.-J. Jr. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 61, 276, 1946.
34. FRIEND C., WROBLEWSKI F., LA DUE J.-S. — *J. Exp. Med.*, 102, 669, 1955.
35. FUMAGALLI E., MONTEVERDE A. — *Minerva Ped.*, 11, 324, 1959.
36. GARRIGUE G. — Contribution à l'étude du virus de l'hépatite. Tentative d'isolement sur embryon de poulet. Discussion des lésions observées. *Thèse Méd. Lyon* 1960. Bosc, édit.
37. GAVOSTO F., BRUSCA A., DI STASI M., PILERI F. — *Minerva Med.*, 1275, 1956.
38. GRAU M., MOLINIER A., BAUDY L. — *Sem. Hôp. Paris*, 36, 90, 1960.
39. GORDON J., PATTERSON R.-P., DORRANCE W.-R., WHITNEY E., GAUVREAU A.-C. — *J. Lab. Clin. Med.*, 49, 597, 1957.

40. HAVVENS W.-P. Jr, WARD R., DRILL V.-A., PAUL J.-R. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 57, 2006, 1944.
41. HAVENS W.-P. Jr. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 59, 148, 1945.
42. HAVENS W.-P. Jr. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 61, 210, 1946.
43. HAVENS W.-P. Jr. — *J. Exp. Med.*, 84, 403, 1946.
44. HAVENS W.-P. Jr, MARCK R.-E. — *J. Clin. Invest.*, 25, 816, 1946.
45. HENRY L. — *J. Clin. Path.*, 12, 131, 1959.
46. HORN H.-D., AMELUNG D. — *Dtsch. Med. Woch.*, 32, 619, 1957.
47. KATTUS A.-A., WATANABE R., SEMENSON C., DRILL W., AGRESS C. — *J. A. M. A.*, 160 : 1, 16, 1956.
48. KEYS A. — *Biologie of human stavartion vol. II. Minnesota Univ. Press.* 1951.
49. KLATSKIN G. — *Am. H. Med.*, 25, 333, 1958.
50. KOPROPENKO M. — *Contribution à l'étude des transaminases sériques au cours des affections hépato-biliaires. Thèse Méd. Lyon*, 1961 (dactylo).
51. KRUGMAN S., WARD R., GILES J.-P., BOBANSKY O., JACOB A.-M. — *New Engl. J. Med.*, 261, 729, 1959.
52. LA DUE J.-S., WROBLEWSKI F., KARMEN A. — *Science*, 120, 497, 1954.
53. LEFAY. — *Valeur comparée des tests de flocculation en pathologie hépatique (tests de Hanger, de Mac Lagan, de Takata Ara). Thèse Lyon*, 1948.
54. LEFTWICH C.-I., MIRICK G.-S., HENLE G. — *Amer. Med. Ass. Int. Med.*, 94, 559, 1954.
55. LINDNER H. — *Klin. Woch.*, 36, 877, 1958.
56. MADSEN S., BANG N.-V., IVERSEN R. — *Brit. Med. J.* 5070 : 1, 543, 1958.
57. MAGRASI F., CAVALLINI G. — *Med. Hyg.*, 503, 1, 1961.
58. MAITRE P., GIRAUD A., COLETTE J., GARRIGUE G., QUAGLINO B., FORT V. — *Sem. Hôp. Paris*, 50-51, 2790, 1962.
59. MAITRE P., MORAS P., GIRAUD A., FROMANTIN M., QUINOT B., GARRIGUE G. — *Bull. Soc. Méd. Milit. Franç.*, 2, 60, 1963.
60. MAITRE P., CIER A. — *Sem. Hôp. Paris*, 46, 2173, 1963.
61. MERRILL J.-M., LEMBLY-STONE J., GARCE J.-T., MENCELY G.-R. — *J.A.M.A.*, 160, 1454, 1956.

62. MOLANDER D.-W., WROBLEWSKI F., LA DUE J.-S. — *Clin. Res. Proc.*, 3, 20, 1955.
63. MOLANDER D.-W., WROBLEWSKI F., LA DUE J.-S. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 46, 831, 1955.
64. MOLANDER D.-W. — *Clin. Res. Proc.*, 4, 69, 1956.
65. MOORE C.-B., BIRCHALL R., HOBACH H.-M., BATSON H.-M. — *Amer. J. Med. Sci.*, 234, 528, 1957.
66. MONNET L. — Contribution à l'étude du dosage des pigments biliaires du serum sanguin. *Thèse Pharm. Lyon*, 1961. F. André, édit.
67. NEEFE J.-R., GELLIS S.-S., STOCKES J. — *Amer. J. Med.*, 1, 3, 1946.
68. NEEFE J.-R., REINHOLD J.-G. — *Gastroenthrlogy*, 7, 393, 1956.
69. PAGET M. — *Ann. Biol. Clin.*, 10-12, 650, 1957.
70. PAGET M. — *Ann. Biol. Clin.*, 16, 408, 1958.
71. RIGHTSEL W.-A. — Communisation personnelle.
72. RISSEL E., SCHACK H. — *Wien. Klin. Woch*, 76, 669, 1958.
73. ROCHE J., DROUISSEAU S., FOUQUET S., PASSELAIGUE P. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 20, 720, 1938.
74. SCHMIDT E., SCHMIDT F.-W., WILDHIRT E. — *Klin. Woch.*, 36 : 5, 227, 1958.
75. SCHWARTMANN V. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1-2, 11, 1957.
76. STEIN J. — *Maladie de famine*. Varsovie, 1946. A.J.D.C.
77. STUCKES J. JR, BERK J., MALMUT L.-L., DRAKE M.-E., BARONDESS J.-A. — *J.A.M.A.*, 154, 1059, 1954.
78. TAYLOR A.-R., RIGHTSEL W.-A., BOGGS J.-D., MC LEAN I.-W. Jr. — *Am. J. Med.*, 32 : 5, 679, 1962.
79. TOLENTINO P., ROSSI M. — *Minerva Ped.*, 9, 377, 1957.
80. TOLENTINO P., ROSSI M. — *J. Pédiatrie Lyonnaise*, 14 3, 304, 1959.
81. WARD R., KRUGMAN S., GILES J.-P., JACOBS A.-M., BODANSKY O. — *New Engl. J. Med.*, 258, 407, 1958.
82. WITH T.-K. — *Ann. Biol. Clin.*, 1-2, 13, 1958.
83. WROBLEWSKI F., LA DUE J.-S. — *Ann. Int. Med.*, 43, 345, 1955.
84. WROBLEWSKI F., LA DUE J.-S. — *Cancer*, 8, 1155, 1955.

85. WROBLEWSKI F., LA DUE J.-S., JERVIS G. — *Ann. Int. Med.*, 45, 782, 1956.
86. WROBLEWSKI F., LA DUE J.-S. — *Ann. Int. Med.*, 45, 801, 1956.
87. WROBLEWSKI F. — *Arch. Int. Med.*, 45, 782, 1956.
88. WROBLEWSKI F., LA DUE J.-S. — *J.A.M.A.*, 160, 1130, 1956.
89. WROBLEWSKI F., LA DUE J.-S. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 91, 569, 1956.
90. ZIMMERMANN S. — *Zsch. Inn. Med.*, 16, 790, 1959.
91. ZWINGELSTEIN G., JOUANNETEAU J., MENTZER C. — Action biologique de quelques acides hétérocycliques. Communication présentée au Congrès de l'Association Française pour l'avancement des Sciences. Dijon, juillet 1956.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE	
L'HYPERTRANSAMINASÉMIE AU COURS DE L'HÉPATITE INFECTIEUSE. Evolution, Signification, Intérêt	13
CHAPITRE I. — Introduction de la notion d'hypertransamina- sémie en clinique	15
CHAPITRE II. — L'hypertransaminasémie au cours de l'hépatite infectieuse ; données fournies par la littérature	19
CHAPITRE III. — L'hypertransaminasémie au cours de l'hépatite infectieuse ; données récentes	27
DEUXIEME PARTIE	
L'ÉTUDE DE L'ACTION DE L'ACIDE THIAZOLIDINE -4 - CARBOXYLIQUE (A.T.C.) AU COURS DE L'HÉPATITE INFECTIEUSE	53
CHAPITRE I. — L'acide thiazolidine - 4 - carboxylique	55
CHAPITRE II. — Conduite de l'étude	57
CHAPITRE III. — Résultats	61
CHAPITRE IV. — Discussion	71
CONCLUSIONS	85
BIBLIOGRAPHIE	89

